



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**MERCADO DA CANÁBIS COM USO TEAPÊUTICO NO MUNDO:
PERSPETIVAS PARA PORTUGAL**

Trabalho submetido por
Rita Fernandes Barata Rodrigues
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MERCADO DA CANÁBIS COM USO TEAPÊUTICO NO MUNDO: PERSPETIVAS PARA PORTUGAL

Trabalho submetido por
Rita Fernandes Barata Rodrigues
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Miguel Garcia

outubro de 2019

Agradecimentos

Uma das etapas mais difíceis da minha vida chega ao fim e não podia deixar de agradecer a todos aqueles que fizeram parte desta jornada longa e difícil, e como tal, merece o reconhecimento da minha gratidão a todos aqueles que para ela contribuíram.

O meu profundo agradecimento ao **Prof.º Doutor Miguel Garcia**, meu orientador, que me apoiou na realização deste trabalho, estimulou o meu interesse e o desenvolvimento desta dissertação.

Agradeço ao Instituto Universitário Egas Moniz, ao qual orgulhosamente pertenço, por me terem acolhido e disponibilizado as condições que permitiram a minha formação. Esta casa permitiu-me crescer a todos os níveis, deu-me a conhecer muitas pessoas e a travar grandes amizades. Um muito obrigado a todos os docentes que contribuíram para a minha formação e a todos os meus colegas de faculdade que me acompanharam ao longo do meu percurso.

Agradeço aos meus pais, João e Carminda, pelo apoio e pela possibilidade do percurso académico, ao meu namorado Gonçalo pelo apoio incondicional e a todos os meus restantes familiares. Por fim, um grande agradecimento aos meus amigos que me acompanham desde sempre pelos grandes momentos que passamos juntos e por estarem sempre lá quando são precisos. Em especial, agradeço à minha amiga Sara Durand Pires por todo o apoio e companheirismo ao longo dos últimos anos.

Foi uma longa e difícil jornada que não seria possível triunfar sem o apoio dos amigos e dos familiares. Foram eles que me apoiaram nos momentos mais críticos, e também celebraram comigo as alegrias e as conquistas.

Resumo

O interesse da comunidade científica pelas propriedades medicinais e utilização terapêutica da *Canábis sativa* L. e dos seus derivados tem vindo a crescer nas últimas décadas. Inclusive, alguns produtos e medicamentos à base da canábis já se encontram disponíveis no mercado internacional segundo legislação específica.

Com a evolução do estatuto legal da canábis em todo o mundo foram implementadas bases regulamentares para limitar os riscos associados ao seu uso indevido e permitir o uso da canábis para fins terapêuticos criando o mercado legal da canábis. Nos últimos anos, com as recentes mudanças legislativas a nível mundial, o mercado da canábis tornou-se um foco de interesse por parte de grandes *players* mundiais e na atualidade, os derivados da canábis já estão comercializados em alguns países constituindo uma alternativa farmacológica.

Este mercado em franca expansão têm vindo a ser alvo de grandes investimentos em todo o mundo. Em 2018 o mercado global da canábis legal foi estimado em 13,8 biliões US\$, projetando-se que em 2027 atinja os 57 Biliões US\$.

Com as mudanças legislativas, Portugal tornou-se bastante atrativo para o negócio de exportação a nível Europeu. Com a sua entrada neste mercado, é agora necessário compreender as oportunidades de negócio e as mais valias que este pode trazer ao país.

Esta dissertação pretende debruçar-se sobre as novas tendências do mercado mundial com perspetivas para Portugal.

Palavras-chave: *Cannabis sativa* L., mercado da canábis, regulamentação da canábis, canábis em Portugal

Abstract

The interest of the scientific community for the medicinal properties and therapeutic use of *Cannabis sativa L.* and its derivatives has been growing in recent decades. Even, some cannabis products and medicines are already available on the international market under specific legislation.

As the legal status of cannabis has evolved around the world, regulatory bases have been put in place to limit the risks associated with its misuse and to allow the use of cannabis for therapeutic purposes by creating the legal cannabis market. In recent years, with recent worldwide legislative changes, the cannabis market has become a focus of interest for major global players and nowadays cannabis derivatives are already marketed in some countries as a pharmacological alternative.

This booming market has been the target of major investments around the world. By 2018, the global legal cannabis market was estimated at US \$ 13.8 billion, with a projected figure of 2027 at US \$ 57 billion.

With the legislative changes, Portugal has become quite attractive for the European export business. With your entry into this market, it is now necessary to understand the business opportunities and the added value it can bring to the country.

This dissertation intends to focus on the new world market trends with perspectives for Portugal.

Keyword: *Cannabis sativa L.*, cannabis market, cannabis regulation, cannabis in Portugal

Índice Geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de figuras.....	7
Índice de tabelas.....	9
Lista de acrónimos	10
1. Introdução.....	12
1.1. <i>Cannabis sativa</i> L.	13
1.1.1. Botânica.....	13
1.1.2. Cultivo.....	15
1.1.2.1. Fatores ambientais	18
1.2. Canabinóides.....	21
1.2.1. Potencial terapêutico	23
2. Aspetos Regulamentares	24
2.1. EUA	25
2.2. Canada	30
2.3. Europa.....	33
3. Análise do mercado da canábis no mundo	39
3.1. Mercado nos EUA	43
3.1.1. Medicamentos aprovados.....	47
3.2. Mercado Canadano	50
3.2.1. Medicamentos aprovados.....	53
3.3. Mercado na Europa	54
3.4. Medicamentos aprovados	57
3.5. Mercado de Israel.....	59
3.6. Medicamentos canabinoides em desenvolvimento	64

4. Players da produção da canábis.....	65
4.1. Canopy Growth corp.....	65
4.2. Scotts Miracle-Gro Co.	67
4.3. GW Pharmaceuticals.....	68
4.4. Aurora Cannabis Inc.	69
4.5. Aphria Inc.	70
5. Análise da canábis em Portugal	71
5.1. Entidade reguladora	74
5.2. Uso medicinal	75
5.3. Uso recreativo	75
5.4. Cultivo & produção	76
5.4.1. Regulamentação Agrária	77
5.5. Importação, exportação & comércio.....	78
5.5.1. Produtores da canábis em Portugal	78
5.5.1.1. RPK Biopharma, Unipessoal, Lda.....	79
5.5.1.2. Terra verde, Lda.	80
5.5.1.3. Sabores Púrpura, Lda.....	81
5.5.1.4. Tilray Portugal Unipessoal, Lda.....	82
6. Conclusão.....	83
7. Bibliografia.....	85

Índice de figuras

Figura 1 - Aspectos morfológicos da <i>Cannabis sativa</i> L.	14
Figura 2 - Propagação in vitro da <i>Cannabis sativa</i>	16
Figura 3 - Fatores ambientais ao longo do processo de crescimento que afetam o rendimento e a qualidade da canábis	17
Figura 4 – Esquema de biossíntese dos principais canabinóides presentes na <i>Cannabis sativa</i> L.	21
Figura 5 - Estado da descriminalização da canábis nos EUA	26
Figura 6 - Mapa resumo da regulamentação da canábis nos países europeus.....	34
Figura 7 - Abordagem regulamentar da canábis medicinal e Recreativa na europa	38
Figura 8 - Representação gráfica da prevalência etária mundial do consumo da canábis 2017	39
Figura 9 – Representação gráfica da história e projeção da taxa de crescimento anual composta no mercado mundial da canábis 2014-2022	40
Figura 10 – Representação gráfica da procura mundial de cultivo (em milhões de libras)	41
Figura 11 – À esquerda: <i>Major players</i> do mercado da canábis ; À direita: concentração do mercado da canábis.....	42
Figura 12 - Representação gráfica da previsão conservadora de crescimento do mercado medicinal e recreativo nos EUA e Canada (em bilhões de libras)	43
Figura 13 - Representação gráfica da distribuição das receitas da aquisição da canábis legalmente por região (Bilhões US\$)	44
Figura 14 - Representação gráfica da distribuição das vendas por estados (Bilhões US\$)	44
Figura 15 - Representação gráfica da projeção de vendas totais de canabinóides nos EUA (US\$ Bilhões).....	45

Figura 16 – Representação gráfica da previsão de crescimento das indústrias da cerveja e da canábis (US\$ Biliões).....	45
Figura 17 - Representação gráfica das categorias dos consumíveis da canábis nos EUA 2017 Vs. 2022.....	46
Figura 18 - Evolução do mercado dos medicamentos canabinóides aprovados pela FDA	47
Figura 19 - Proporção de produtos da canábis que provavelmente serão comprados por canais legais.....	51
Figura 20 - Representação gráfica do potencial de crescimento do Canadá, usando um CAGR médio de 10 anos	52
Figura 21- Representação gráfica da previsão do crescimento do canábis no mercado europeu (bilhões US\$).....	56
Figura 22 - Diagrama de <i>startups</i> do canábis medicinal em Israel	60
Figura 23 - Dispositivo inalador da canábis	61
Figura 24 - Distribuição da corporação mundialmente	66

Índice de tabelas

Tabela 1 - Classificação taxonómica da <i>Cannabis sativa</i> L.....	13
Tabela 2 - Estado da legislação aprovada para uso medicinal e uso recreativo da canábis nos EUA	27
Tabela 3 - Estados com descriminalização da canábis e limites legais de posse da canábis medicinal	28
Tabela 4 - Distribuição e venda da canábis nas províncias e territórios do Canada.....	31
Tabela 5 - Regulamentos propostos para produtos da canábis.....	32
Tabela 6 - Canabinóides derivados da <i>Cannabis sativa</i> L. na sua forma natural para uso medicinal disponíveis na Europa.....	35
Tabela 7 - Disponibilidade de medicamentos contendo canabinóides na União Europeia, Turquia e Noruega	37
Tabela 8- Dados da população da UE e previsão do mercado europeu em 2028.....	54
Tabela 9 - Estado dos canabinóides em desenvolvimento	64
Tabela 10 - Rede de trabalho estratégica da Aurora Cannabis.....	69
Tabela 11 - Entidades autorizadas para Cultivo de Substâncias Controladas /Canábis em Portugal pelo INFARMED.....	78

Lista de acrónimos

Δ^9 -THC/THC - tetra-hidrocanabinol

ACMPR - *Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations*

AUE - Autorização de Utilização Especial

BE - Bloco de Esquerda

Ca^{2+} - cálcio

CAGR - taxa de crescimento anual composta

CB - *cannabinoid binding*

CBD - canabidiol

CHMP - *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CINV - náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

CNB - canabinol

CO_2 – dióxido de carbono

CSA - *Controlled Substances Act*

DEA - *Drug Enforcement Administration*

DL – Decreto-Lei

EMA - Agência de Medicamentos Europeia

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

FL - lâmpadas fluorescentes

GACP - *Good Agricultural and Collection Practice*

GDP - *Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use*

GMP - *Good Manufacturing Practice*

GSP - *Good Storage Practice*

HPS - lâmpadas de sódio de alta pressão

HVAC - *Heating, Ventilating and Air Conditioning*

IDT, IP - Instituto de Drogas e Toxicodependência, I. P.

LED - lâmpadas de diodo emissor de luz

MH - lâmpadas de iodetos metálicos

MMPR - *Marihuana for Medical Purposes Regulations*

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PAN- Pessoas-Animais-Natureza

PAR - radiação fotossinteticamente ativa

PN- fotossíntese neta

PPFD - densidade do fluxo de fótons fotossintéticos

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

SNC – sistema nervoso central

SNS – Serviço Nacional de Saúde

UE - União Europeia

WUE - eficiência no uso de água

1. Introdução

A investigação e a inovação de novas propriedades terapêuticas têm vindo a ser a visão da indústria farmacêutica nos últimos anos, nascendo assim uma nova política de compreensão e desenvolvimento de medicamentos com novas propriedades terapêuticas, melhor eficácia, segurança e menos efeitos colaterais.

Com evidência da sua utilização há mais de 12.000 anos, a canábis é um exemplo de uma das plantas mais antigas utilizada primordialmente para fins alimentares na Ásia e, posteriormente, para fins medicinais na China (Merlin, 2003) (Pain, 2015). Devido às suas propriedades hipnóticas, anti convulsivas e sedativas foi admitida pela primeira vez na farmacopeia do Reino Unido como composto médico em 1844, sendo posteriormente aceite também nos Estados Unidos (Grinspoon, 2001) (Kalant, 2001).

A sua utilização no século XIX esteve amplamente disseminada na forma de extrato e de tintura, tanto na Europa como na América do Norte, apesar dos seus efeitos psicotrópicos, nomeadamente alucinogénios, eufóricos e de relaxamento (Nutt et al., 2013) (Pamplona, 2014). No entanto, após inúmeras restrições que legalmente limitaram o uso medicinal já no século XX, a canábis foi banida da farmacopeia do Reino Unido em 1932 e da Americana em 1941 (Bown, 1998) (Pamplona, 2014).

Mais tarde, em 1961, surgiu o tratado internacional conhecido como “Convenção Única de Drogas Narcóticas” por parte das Nações Unidas com o intuito de identificar as substâncias autorizadas ou proibidas conforme a sua classificação (Pamplona, 2014), culminando na classificação da canábis como *schedule I* (sem utilidade terapêutica e com potencial de causar dependência) e com a consequente criminalização da sua posse, tráfico e cultivo (Bewley-taylor & Jelsma, 2012) (Nutt et al., 2013).

Hoje em dia, diversos países já reconhecem o seu efeito terapêutico e com a mudança substancial nas políticas, o uso da canábis como medicamento passou a ser permitido segundo legislação específica em muitos deles (Abuhasira et al., 2018). Neste contexto, em 2018, foi possível em Portugal a criação de legislação que veio permitir a utilização da canábis para fins medicinais em medicamentos e preparações a base desta planta. Em janeiro de 2019 é publicada a respetiva regulamentação (Decreto Lei 8/2019) e, assim, a partir de fevereiro de 2019 os derivados destas plantas podem ser sujeitos a prescrição médica.

1.1. *Cannabis sativa* L.

1.1.1. Botânica

Oriunda da Ásia central, a *Cannabis sativa* L. é uma planta herbácea subespontânea na Península Ibérica que apresenta grande potencial terapêutico graças aos seus compostos canabinóides sendo a única espécie reconhecida dentro da sua família, apesar da sua grande variedade fenotípica (Small, 2015) (Pellati et al., 2018).

Taxonomicamente esta espécie foi classificada pela primeira vez em 1753 (Tabela 1), pelo botânico sueco Carolus Linnaeus considerando as outras espécies relatadas (*C. sativa* subsp. *sativa*, *C. sativa* subsp. *indica*, *C. sativa* subsp. *ruderalis*, *C. sativa* subsp. *spontanea*, *C. sativa* subsp. *kafiristanca*) como subespécies da *Cannabis sativa* L. (Small & Cronquist, 1976) (UNOD, 2009) (Small, 2015) (Borille, 2016)

Tabela 1 - Classificação taxonômica da *Cannabis sativa* L (Adaptado de: Borille, 2016).

Categoria	Especificação da categoria	Classificação
Reino	Plantae	Planta
Subreino	Tracheobionta	Planta vascular
Subdivisão	Spermatophyta	Planta com sementes
Divisão	Magnoliophyta	Planta com flores
Classe	Magnoliopsida	Dicotiledônea
Subclasse	Hamamelididae	
Ordem	Urticales	
Família	<i>Cannabaceae</i>	
Gênero	<i>Cannabis</i> L.	
Espécie:	<i>Cannabis sativa</i> L.	
Subespécies	<i>sativa</i> , <i>indica</i> , <i>ruderalis</i> , <i>spontanea</i>	

A *Cannabis sativa* L. é uma espécie anual angiospérmica dicotiledônea com floração que apresenta normalmente características dióicas, podendo também ser monóica apresentando flores de ambos os sexos na mesma planta (Figura 1). Por norma, o seu crescimento é semelhante ao de um arbusto com folhas geralmente densas e pegajosas, caules fibrosos de crescimento ereto que podem variar de 0,2 a 6 metros. No entanto, a maioria das plantas atinge alturas de 1 a 3 metros (UNOD, 2009).

Morfológicamente, a planta masculina (estaminada) tende a ser mais alta embora menos robusta do que a feminina (pistilada). A extensão da sua ramificação, e a altura da planta, dependem de fatores ambientais e hereditários bem como do método de cultivo (UNOD, 2009) (Gloss, 2015) (Amaducci et al., 2014).



Figura 1 - Aspetos morfológicos da *Cannabis sativa* L. (adaptado de: UNODC., 2009 e Borille, 2016)

Legenda: A – Planta masculina; B - Planta feminina; 1 - Flor masculina (tépalas e estames); 2 - Estame (antera e filamento curto); 3 - Antera; 4 – Desenho ilustrativo de um tricoma; 5 - Flor feminina: pistilo com bráctea; 6 - Flor Feminina: pistilo sem bráctea; 7 – Flor feminina: pistilo mostrando ovário; 8 - Semente (aquênio: semente única com bráctea); 9 - semente sem bráctea; 10 - semente, vista lateral; 11 - semente, secção transversal; 12 - semente, secção longitudinal; 13 - semente sem pericarpo (descascada); 14 – estilos (adaptado de: UNODC., 2009 e Borille, 2016)

A planta feminina por norma apresenta uma maior quantidade de canabinóides (de 10 a 20%) e maior tempo de vida comparativamente com a planta masculina. A planta masculina geralmente morre após polinizar a planta feminina (Netzahualcoyotzi-Piedra et., 2009).

Relativamente à produção de canabinóides as culturas exclusivamente femininas são preferíveis para evitar o desvio de recursos da produção de canabinóides para o desenvolvimento de sementes devendo remover-se as plantas masculinas conforme o seu aparecimento ou recorrendo-se à propagação vegetativa e/ou micropropagação, garantindo ao mesmo tempo em cada caso que o material de propagação é feminino (Chandra et al., 2016).

O avanço da tecnologia no sector agrícola veio trazer uma nova técnica de cultivo designada “sinsemilla” (do espanhol “sem semente”) que permite a realização de cultivos em áreas fechadas (estufas ou armazéns) de cultivo de plantas exclusivamente do sexo feminino, com a consequente propagação de plântulas apenas de plantas femininas (Elsohly, 2007) (UNOD, 2009).

1.1.2. Cultivo

Cultivada por todo o mundo, a *Cannabis sativa* L. é sobretudo predominante em zonas de clima quente e temperado sendo maioritariamente produzida na América, África e Ásia (Costa et al., 2011) (Ribeiro, 2014).

A *Cannabis sativa* L. é uma espécie polinizada pelo vento, de natureza altamente alógama, ou seja, a sua fertilização acontece quando o pólen fertiliza o estigma da flor levando à consequente produção das sementes (Figura 1) (Amaducci et al., 2014) (Chandra et al., 2016).

A sua propagação é realizada através das sementes, desenvolvendo-se preferencialmente em locais luminosos com solos neutros/alcalinos abundantes em nutrientes e água podendo ser feito em estufa (*indoor*) ou ao ar livre (*outdoor*). De forma a garantir a rastreabilidade e documentação do processo de cultivo, a *Cannabis sativa* L. é cultivada a partir de material feminino clonado. Sendo atualmente utilizado um pequeno número de génotipos derivado de uma única adesão (Chandra et al., 2016).

Relativamente ao seu crescimento, este pode ser essencialmente dividido em 4 fases (Figura 2) (UNOD, 2009) (Amaducci et al., 2014) (Salentijn et al., 2014):

- Fase germinação e emergência;
- Fase vegetativa;
- Floração e formação de sementes;
- Senescência;

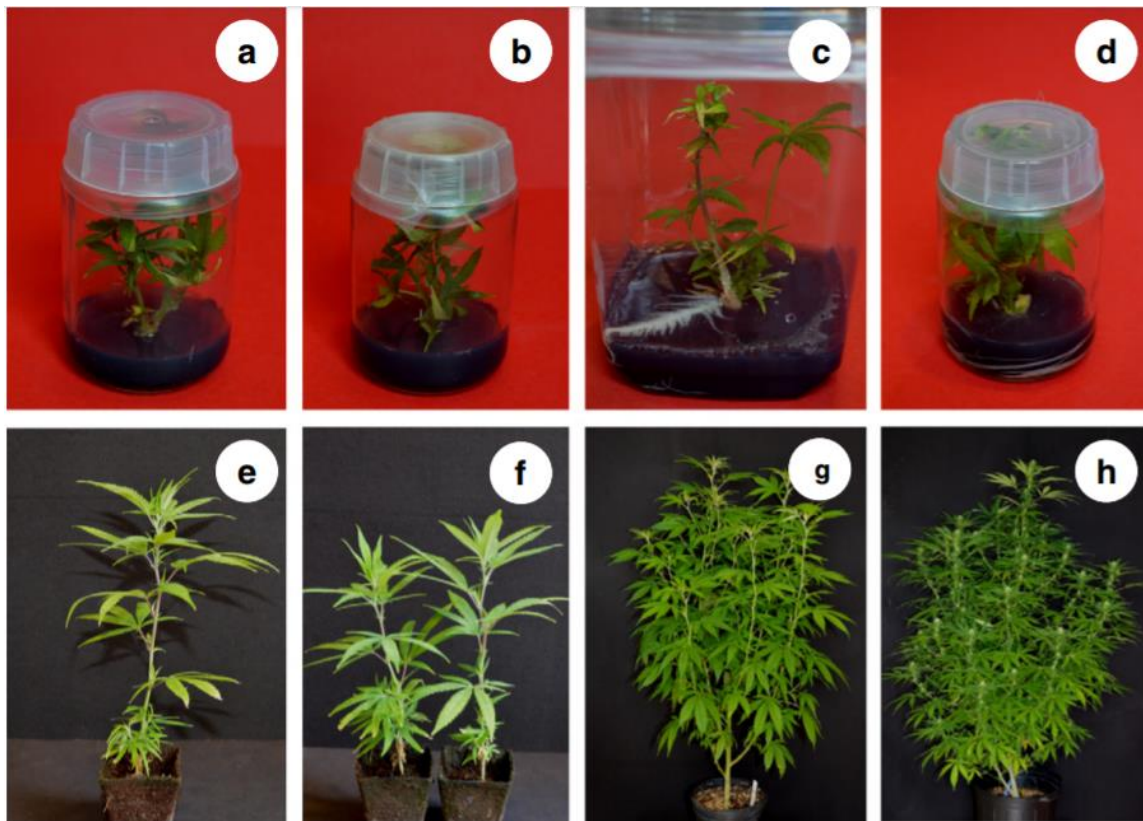


Figura 2 - Propagação in vitro da *Cannabis sativa*.

Legenda: a e b: Formação de brotações; c e d: enraizamento; f: plantas climatizadas e estabilizadas em vasos à base de turfa; g: planta da canábis adulta no estágio vegetativo; h: planta da canábis com flores (Adaptado de: Chandra et al., 2016)

Após o amadurecimento das sementes, estas podem ser colhidas para futura colonização. A floração, no entanto, não termina com as primeiras sementes. As plantas femininas continuam a produzir flores e, adicionalmente estas ficam cobertas por glândulas denominadas de tricomas contendo uma resina rica em canabinóides e terpenos onde os canabinóides são predominantemente, se não totalmente, sintetizados e sequestrados (UNOD, 2009) (Gloss, 2015) (Chandra et al., 2016).

Dentro de uma cultura específica, a proporção de tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC) e canabidiol (CBD) permanece consistente em plantas masculinas e femininas, bem como em folhas e flores durante todo o crescimento vegetativo e estágios de floração (Pacífico et al., 2008) (Backer et al., 2012) (Aizpurua-olaizola et al., 2016).

A concentração de canabinóides varia em diferentes partes da planta, diminuindo na seguinte ordem: inflorescências, folhas, caule, sementes e raízes (UNOD, 2009), dependendo não só de fatores genéticos e ambientais (Figura 3) como também de outros aspetos como o tempo de cultivo (maturação da planta) e o tratamento da amostra (secagem, armazenamento, processamento, extração e condições de análise) (Honório et al., 2006). Estes aspetos, além de poderem afetar a concentração também afetam o perfil de ingredientes farmacêuticamente ativos derivados da canábis (Potter, 2014).

Devido à influência que os fatores externos têm sobre o rendimento e qualidade do produto final da canábis, a indústria moderna predominantemente utiliza sistemas ambientais controlados como câmaras de crescimento ou estufas (Jin et al., 2019).

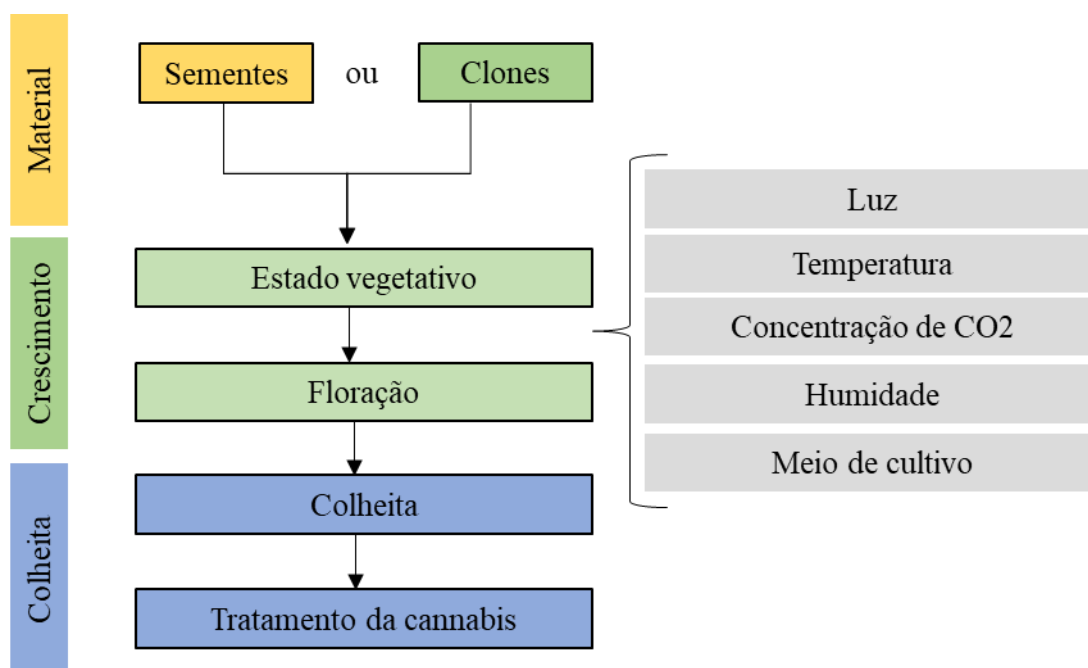


Figura 3 - Fatores ambientais ao longo do processo de crescimento que afetam o rendimento e a qualidade da canábis (adaptado de: Jin et al., 2019).

1.1.2.1. Fatores ambientais

Luminosidade

Relativamente à luz, tanto a qualidade (espectro) como a quantidade (intensidade), desempenham um papel fundamental no cultivo da canábis em sistemas ambientais controlados, onde a planta absorve a energia da luz e assimila dióxido de carbono (CO₂) e água na matéria seca através de fotossíntese (Jin et al., 2019).

- **Espetro de Luz**

Por norma, as plantas utilizam luz no espectro visível entre 400 nm e 700 nm, ao que normalmente se denomina de radiação fotossinteticamente ativa (PAR). Para o cultivo *indoor*, as lâmpadas mais utilizadas incluem lâmpadas fluorescentes (FL), lâmpadas de iodetos metálicos (MH), lâmpadas de sódio de alta pressão (HPS), e lâmpadas de diódo emissor de luz (LED). Podendo ser utilizada uma combinação de várias lâmpadas para cobrir os comprimentos de onda desejados e assim aumentar o rendimento da produção (Jin et al., 2019).

Comparativamente, os estudos demonstram que o HPS resulta em maiores rendimentos de flores secas (g/planta) quando comparado com LED (AP673L e NS1). No entanto apresentam proporções de massa mais baixas de THC comparativamente com o LED NS1. Relativamente aos canabinóides verificou-se que, apesar de diferentes morfologias e concentrações de canabinóides, as diferentes lâmpadas não resultaram em diferenças significativas no rendimento total dos mesmos (Vanhove et al., 2011) (Jin et al., 2019).

- **Intensidade da luz**

Existe uma estreita relação entre rendimento e a taxa de fotossíntese. Quando o CO₂, nutrientes, água e temperatura não são fatores limitantes, a produção de matéria seca é proporcional à quantidade de luz intercetada por uma cultura *indoor*. Como a área é um fator limitante para a produção em interiores, a quantidade de luz recebida por planta é fortemente influenciada pela densidade da planta (Zelitch, 1975) (Monteith & Moss, 1977) (Chandra et al., 2008) (D.J. Potter, 2009) (Chandra et al., 2011) (Chandra et al., 2015).

Verificou-se que a densidade do fluxo de fótons fotossintéticos (PPFD), ou seja, a quantidade de PAR que realmente chega à planta aumenta, até certo ponto, a fotossíntese neta (PN) e a eficiência no uso da água (WUE), com o aumento da PPFD (0, 500, 1000, 1500, e 2000 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$) a 20°C e 25°C. A temperatura superior (30 ° C) o PN e WUE aumentaram até um PPFD de 1500 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ e diminuíram com intensidades de luz mais altas (Chandra et al., 2008) (Chandra et al., 2015). No entanto, a relação entre maior taxa de fotossíntese e rendimentos mais altos de canabinóides não foram demonstrados conclusivamente (Magagninia et al., 2018). Inclusive, foi descoberto em 2009 que capacidade fotossintética tem efeito mínimo na síntese de canabinóides nos tricomas glandulares, no entanto o rendimento geral de THC das flores (g/m^2) aumentou porque as plantas em condições mais brilhantes produziram mais material, mas a concentração ou rendimento no tecido não foram afetadas significativamente (Potter, 2009) (Vanhove et al., 2011) (Potter & Duncombe, 2012) (Jin et al., 2019).

- Regime de Luz

O fotoperiodismo é um dos fatores que está associado à fase de floração. A *Cannabis sativa* L., sendo uma planta de fotoperiodismo curto, necessita de estar exposta à iluminação por período inferior o que, naturalmente, provoca a florescência no final do verão em resposta a um aumento da duração da noite (Amaducci et al., 2014). Por norma, a floração é iniciada quando a escuridão excede as 11h por dia e o seu ciclo de floração pode durar entre 4 e 12 semanas dependendo das condições ambientes e de poda (Salentijn et al., 2014).

O efeito do regime de luz foi estudado e comparado, chegando-se à conclusão de que o ideal em termos de eficiência e economia seria 12 horas de luz e 12 horas de escuridão (Potter, 2009) (Potter, 2014).

Concentração de CO₂

Chandra et al. (2008) estudaram a concentração de CO₂ sob condições ideais de iluminação e temperatura (30 °C e 1500 $\mu\text{mol}/\text{m}^2/\text{s}$ PPFD) e perceberam que em concentrações elevadas de CO₂ (750 $\mu\text{mol}/\text{mol}$) a canábis apresentava um melhor potencial de sobrevivência, crescimento e produtividade (Jin et al., 2019).

Temperatura

A temperatura é um fator que está relacionado com a PN no sentido em que as baixas temperaturas podem retardar a PN e temperaturas demasiado altas podem interromper a PN sendo por isso de grande importância a sua otimização (Jin et al., 2019).

As temperaturas ideais podem variar entre 25 °C e os 30 °C de acordo com a variedade da planta sendo específicas para cada variedade (Chandra et al., 2011). Por norma, variedades tropicais tendem a ter maior crescimento a 30 °C ao passo que as variedades de climas temperados preferem 25 °C (Upton & ElSohly, 2013).

Humidade

O défice de pressão de vapor influencia a abertura dos estomas foliares, responsáveis pela troca de CO₂ e vapor de água, afetando assim a fotossíntese neta e o transporte de nutrientes, tornando assim crucial a ventilação numa cultura *indoor* (Jin et al., 2019).

A uma temperatura de 25 °C, a humidade relativa recomendada é de 75% para plantas juvenis da canábis e entre 55% a 60% para o crescimento vegetativo e floração (Chandra et al., 2013).

Meio de cultivo

O meio de cultivo tradicional é o solo. Neste, são recomendados solos argilosos, neutros a alcalinos, com um pH entre 6,5 e 7,2 (Upton & ElSohly, 2013).

Recentemente, começou também a ser utilizada a metodologia de cultivo em hidroponia, cultura sem solo, em que as raízes captam os nutrientes em meio aquático (Jin et al., 2019).

1.2. Canabinóides

A *Cannabis sativa* L. é considerada uma espécie quimicamente complexa devido aos seus inúmeros constituintes naturais. Contendo aproximadamente 565 compostos diferentes, 120 deles até à data foram datados como fitocanabinóides (Elsohly et al., 2017).

Esta planta contém uma classe única de compostos terpenofenólicos (canabinóides ou fitocanabinóides) que foram extensivamente estudados desde a descoberta do tetra-hidrocanabinol (Δ^9 -THC) vulgarmente conhecido como THC (Chandra et al., 2016).

Os terpenofenólicos são os compostos bioativos mais representativos dos canabinóides presentes na *Cannabis sativa* L.. Do seu perfil metabólico rico como compostos bioativos destaca-se o Δ^9 -THC, o canabinol (CBN) e o CBD, presentes nas quantidades 0.014-21.06, 0.0002-0.350 e 0.03-29.6 mg/g de planta, respetivamente (Figura 4) (Netzahualcoyotzi-Piedra et al., 2009) (Protti et al., 2019).

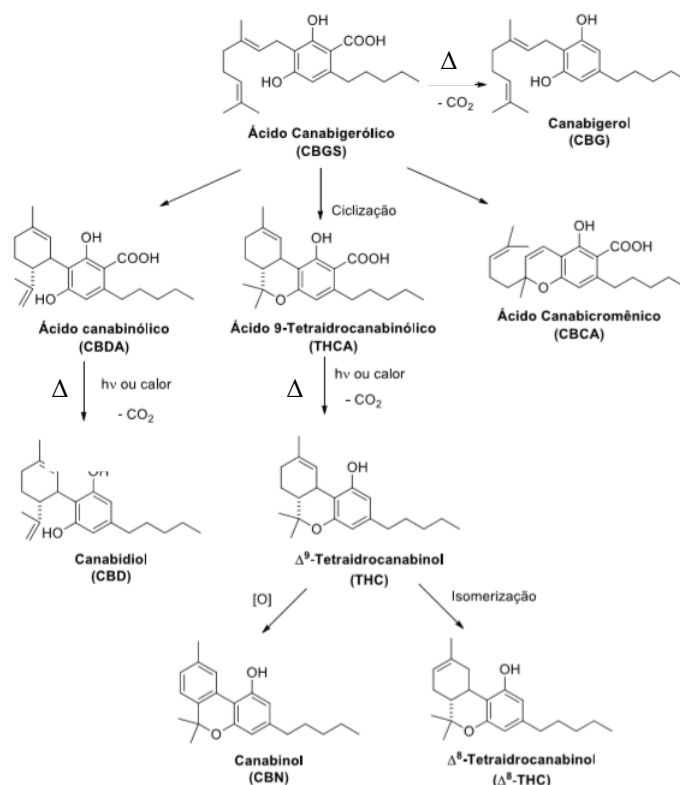


Figura 4 – Esquema de biossíntese dos principais canabinóides presentes na *Cannabis sativa* L. (Adaptado de Protti et al., 2019)

Legenda: Δ = aquecimento; [O] = oxidação

O THC não só é o composto mais predominante, como devido às suas capacidades lipofílicas que facilitam a sua absorção e consequente rapidez de ação é também o responsável pelos efeitos psicoativos da canábis (Netzahualcoyotzi-Piedra et al., 2009) (Protti et al., 2019).

Na década de 80 foi formulada uma hipótese que os canabinóides atuam nos organismos vivos através da existência de locais de ligação específicos (Ashton, 2001) (Petrocellis & Marzo, 2009). Estes recetores amplamente expressos e distribuídos nos tecidos de mamíferos foram nomeados CB (*cannabinoid binding*) e encontrados em lugares específicos nos neurónios onde teriam a função de receber o princípio ativo, desempenhando ações no sistema nervoso (Gonçalves & Schlichting, 2014).

Existem pelo menos dois tipos de recetores canabinóides os CB1 e os CB2 expressos e distribuídos nos tecidos de mamíferos, cada um dos quais acoplado a uma proteína G. Estes recetores podem ser ativados não apenas por derivados da canábis e sintéticos agonistas, mas também por canabinóides endógenos produzidos por tecidos de mamíferos e muitas vezes referidos como "endocanabinóides" (Pertwee, 2009) (Saito et al., 2010).

Os recetores CB1 são expressos nos terminais dos neurónios centrais (hipocampo, córtex de associação, núcleos da base e cerebelo) e periféricos (gânglio raquidiano e nervos periféricos, sistema imunitário, aparelho reprodutivo, gastrointestinal e pulmonar, medula óssea, no coração, no músculo liso e endotélio vascular) (Fernandes, 2014) mediando a inibição da libertação contínua de vários neurotransmissores que incluem a acetilcolina, noradrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, ácido g-aminobutírico, glutamato, aspartato e colecistocinina (Pertwee & Ross, 2002) (Howlett, 2002) (Szabo & Schlicker, 2005) (Fernandes, 2014).

Por sua vez, os recetores canabinóides CB2 são expressos em grande número no sistema imunitário (amígdalas, baço, macrófagos e linfócitos B e NK) mas também a nível cerebral em baixas quantidades (Fernandes, 2014). Quando ativados, estes recetores podem também afetar a libertação de mensageiros químicos, neste caso, a secreção de citocinas pelas células imunes, e modular células imunes (Pertwee, 2009).

A grande maioria dos efeitos psicoativos do THC é mediada por recetores CB1, enquanto os canabinóides não-psychoativos, como o CBD, têm baixa afinidade para os recetores CB1 e CB2 (Appendino et al., 2011).

1.2.1. Potencial terapêutico

O THC e os seus análogos mimetizam a ação da anandamida, um mediador eicosanóide do sistema endocanabinóide (ligando endógeno que ativa os recetores canabinóides), mediando a ativação dos recetores CB1 no sistema nervoso central (SNC). Apesar do mecanismo completo do funcionamento do sistema endocanabinóide não estar completamente definido, sabe-se que o aumento de cálcio (Ca^{2+}) nas células ativa a síntese de endocanabinóides que vão atuar como mensageiros retrógrados mediando o *feedback* inibitório e modulando a plasticidade sináptica (Kendall & Yudowski, 2017) (Fonseca et al., 2019).

Tendo em conta que o sistema endocanabinóide está envolvido na regulação de processos fisiopatológicos, tanto no sistema nervoso central, como em vários órgãos periféricos, o potencial clínico dos canabinóides é vasto, podendo simplificar-se a sua importância fisiológica ao sistema endocanabinóide (Fonseca et al., 2019).

A abordagem terapêutica do sistema endocanabinóide surge com a modulação dos recetores canabinóides. Tendo em conta as funções fisiológicas sob influência direta ou indireta de endocanabinóides, nas últimas décadas, o sistema endocanabinóide atraiu uma considerável atenção como potencial alvo terapêutico em inúmeras condições fisiológicas como por exemplo no balanço energético, estimulação do apetite, pressão arterial, modulação da dor, embriogénese, controlo de náuseas e vômitos, memória, aprendizagem e resposta imune, bem como em patologias como a doença de Parkinson, a doença de Huntington, doença de Alzheimer e esclerose múltipla (Wu, 2019).

Dentro dos canabinóides não-psicoativos, o CBD tem-se destacado por possuir uma alta atividade antioxidante e anti-inflamatória, além da sua capacidade antimicrobiana, neuroprotetora, ansiolítica e anticonvulsiva (Pellati et al., 2018).

Apesar de existirem numerosas evidências relativamente ao potencial terapêutico dos canabinóides, destacam-se as seguintes potenciais indicações terapêuticas por apresentarem evidências de uma relação benefício/risco positivo: profilaxia da náusea e vômito severos associados aos citostáticos; ação estimulante do apetite; rigidez muscular na esclerose múltipla; dor; síndrome de *gilles de la tourette*; epilepsia; glaucoma (Fonseca et al., 2019).

2. Aspetos Regulamentares

A evolução do estatuto legal da canábis em todo o mundo exige políticas regulamentares baseadas em evidências para minimizar os riscos associados ao uso indevido da canábis (Amlung et al., 2018). Uma das maiores preocupações passa pela proteção da saúde e a segurança dos jovens deixando aos governos várias possibilidades para estratégias e implicações políticas (Watson & Erickson, 2018). Outra das grandes preocupações é o impacto que a legalização pode ter no mercado ilegal da canábis, inclusive se a canábis ilegal for utilizado como substituto da legal (Amlung et al., 2018). A intenção de legislar é eliminar o mercado negro, protegendo assim a saúde pública e mantendo a canábis fora das mãos dos jovens reduzindo o seu acesso à droga, ao uso precoce e/ou contato com mercados ilícitos e ao sistema de justiça criminal (Watson & Erickson, 2018). Estes objetivos são admiráveis, mas estão em desacordo com um modelo de comercialização privatizada (Caulkins & Kilborn, 2019).

Relativamente às políticas desta matéria, as novas substâncias psicoativas representam um desafio em constante evolução. Globalmente, o Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência monitoriza cerca de 670 substâncias, sendo que cerca de 400 novas são notificadas a cada ano. Embora o número de novas substâncias no mercado esteja a diminuir em relação ao pico observado em 2015, as consequências negativas do consumo destas drogas na saúde pública permanecem elevadas (OEDT, 2018).

Atualmente está a ocorrer a renegociação do estatuto da canábis em diferentes partes do mundo evidenciado pela legalização da substância para uso recreativo no Canadá, Uruguai e vários estados dos Estados Unidos da América (EUA), representando um desvio das convenções da Organização das Nações Unidas (ONU) sobre drogas (UNODC, 2013) e um afastamento da chamada “guerra às drogas” global. Certos setores da sociedade, nomeadamente advogados/juristas argumentam que a legalização das drogas reduziria os custos sociais do combate às drogas ilegais, o comércio e a violência que o acompanha, além de impedir a discriminação lançada pelo seu combate (Barry et al., 2014) (Abalo, 2019). Atualmente, muitos países mudaram as suas legislações sobre a canábis medicinal nos últimos anos e é provável que os regulamentos continuem a mudar nos próximos anos. Em muitos países existe ainda uma lacuna considerável entre as autorizações oficiais, o que pode ser bastante permissivo, ao acesso dos pacientes à canábis medicinal (Abuhasira et al., 2018).

2.1. EUA

Desde meados do século XIX até as primeiras décadas do século XX os extratos e tinturas da canábis eram amplamente prescritos na Europa e na América do Norte por médicos para uma variedade de condições médicas (Russo, 2004). No entanto, a prática de fumar canábis em 1900 foi associada às minorias étnicas e raciais em muitos estados tendo o seu uso sido proibido através da promulgação da lei federal *Marihuana Tax Act* em 1937. Esta Lei determinou impostos e outros encargos administrativos ao uso médico e não médico da canábis (Bonnie & Whitebread, 1974) (Mead, 2019), levando a que apenas os médicos pudessem prescrever o seu uso mas com obrigação de o comunicar ao *Federal Bureau of Narcotics* a sua prescrição (Ballotta & Sousa, 2005).

Mais tarde, coincidente com os movimentos anti-guerra e outros protestos sociais após o declínio do consumo de canabinóides nos anos seguintes à lei federal, já na década de 60, verificou-se um aumento do consumo recreativo da canábis como forma de insatisfação e rebeldia social (Crowther et al., 2010), conduzindo a que, em 1961, surgisse o tratado internacional conhecido como *Single Convention on Narcotic Drugs* por parte das Nações Unidas com o intuito de identificar as substâncias autorizadas ou proibidas conforme a sua classificação (Pamplona, 2014).

Em 1970, o Congresso promulgou a Lei de *Controlled Substances Act* (CSA) que consolidou todas as leis federais anteriores que regiam a utilização de estupefacientes, estimulantes, depressores, alucinógenos entre outros, substituindo a lei anterior em vigor (*Marihuana Tax Act*). A nova lei, em parte, foi promulgada para implementar as leis das obrigações decorrentes da *Single Convention on Narcotic Drugs* (Mead, 2019).

Sob o CSA, as substâncias são categorizadas em cinco categorias (*schedule*) dependendo do benefício terapêutico e do potencial para resultar em abuso, desvio, dependência e vício (Yeh, 2012). Neste contexto, a canábis foi classificada como *schedule I* (sem utilidade terapêutica e com potencial de causar dependência) e com a consequente criminalização da sua posse, tráfico e cultivo pela *United States Drug Enforcement Administration* (DEA) (Bewley-taylor & Jelsma, 2012) (Nutt et al., 2013).

Regra geral, todas as substâncias e os produtos que contêm derivados dessas substâncias são classificados no mesmo *schedule*, no entanto, o THC apesar de constar no *schedule I*, as formulações aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) do isômero Δ^9 -

THC estão em *schedules* inferiores (Dronabinol (*schedule III*), nabilone (*schedule II*)) (Borgelt et al., 2013).

Enquanto que as substâncias *schedule I* não são aceites atualmente para uso médico nos EUA por terem um grande potencial de abuso, as substâncias do *schedule II* apesar de terem um grande potencial de abuso são aceites para uso médico. As substâncias das *schedules III-V* têm uma utilização médica aceite e menos potencial de abuso relativamente aos *schedules* anteriores (Mead, 2019).

Embora o CSA não defina o conceito de uso médico aceite, a DEA desenvolveu critérios que devem ser considerados para estabelecer o uso médico aceite. Contudo, a aprovação pela FDA de um produto como medicamento prescrito é suficiente (embora não seja necessário) para demonstrar a aceitação do seu uso médico (Mead, 2019). Desde a primeira lei estatual nos EUA em 1996, aprovado pelos eleitores no estado da Califórnia para descriminalizar o uso da canábis para condições médicas específicas, já 34 estados e o Distrito de Columbia promulgaram leis que permitem o uso da canábis para fins terapêuticos e 10 estados e o Distrito de Columbia permitirem o uso recreativo ou "adulto" da canábis (Figura 5) (Tabela 2) (Tabela 3) (Mead, 2019) (Drug Science, 2019).

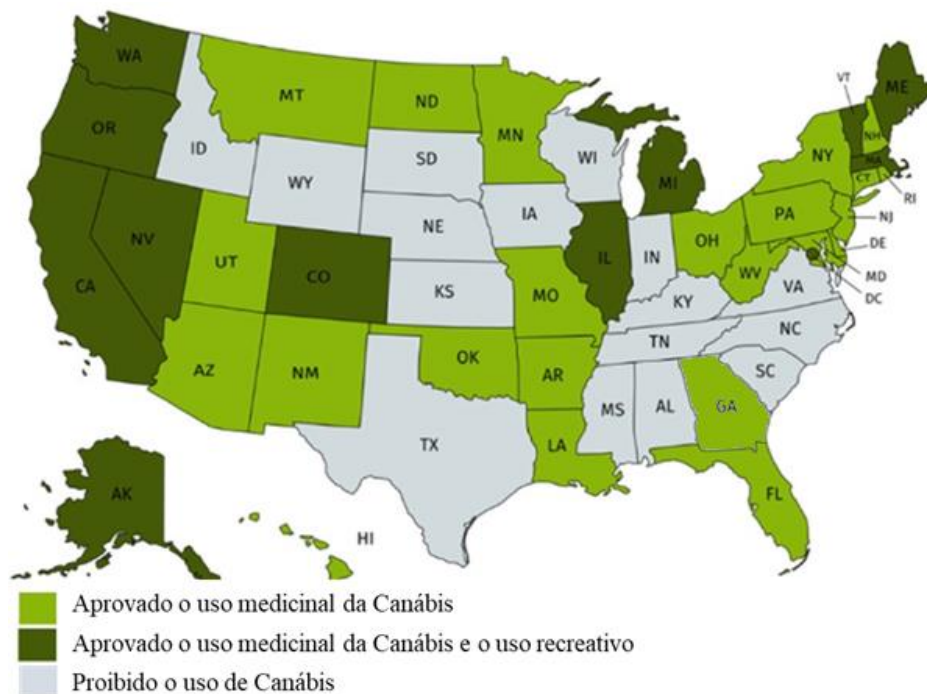


Figura 5 - Estado da descriminalização da canábis nos EUA (Adaptado de: Drug Science, 2019).

Tabela 2 - Estado da legislação aprovada para uso medicinal e uso recreativo da canábis nos EUA (Drug Science, 2019).

Estado	Utilização		Estado	Utilização	
	Medicinal	Recreativa		Medicinal	Recreativa
Alabama	Não	Não	Michigan	Sim	Sim
Alasca	Sim	Sim	Minnesota	Sim	Não
Arizona	Sim	Não	Mississippi	Não	Não
Arkansas	Sim	Não	Missouri	Sim	Não
Califórnia	Sim	Sim	Montana	Sim	Não
Carolina do Norte	Não	Não	Nebraska	Não	Não
Carolina do Sul	Não	Não	Nevada	Sim	Sim
Colorado	Sim	Sim	Nova Hampshire	Sim	Não
Columbia	Sim	Sim	Nova Jersey	Sim	Não
Connecticut	Sim	Não	Nova York	Sim	Não
Dakota do Norte	Sim	Não	Novo México	Sim	Não
Dakota do Sul	Não	Não	Ohio	Sim	Não
Delaware	Sim	Não	Oklahoma	Sim	Não
Florida	Sim	Não	Oregon	Sim	Sim
Geórgia	Sim	Não	Pensilvânia	Sim	Não
Havaí	Sim	Não	Rhode Island	Sim	Não
Idaho	Não	Não	Tennessee	Não	Não
Illinois	Sim	Não	Texas	Não	Não
Indiana	Não	Não	Utah	Sim	Não
Iowa	Não	Não	Vermont	Sim	Sim
Kansas	Não	Não	Virgínia	Não	Não
Kentucky	Não	Não	Virgínia ocidental	Sim	Não
Louisiana	Sim	Não	Washington	Sim	Sim
Maine	Sim	Sim	Wisconsin	Não	Não
Maryland	Sim	Não	Wyoming	Não	Não
Massachusetts	Sim	Sim	TOTAL	35 Aprovados	11 Permitidos

As disposições das leis sobre o uso da canábis medicinal variam significativamente de acordo com os estados (ProCon.org, 2019a). Por norma, as leis de uso medicinal incluem uma lista de condições médicas "qualificadas", com as quais um paciente deve ser diagnosticado. Essas listas podem ser derivadas de estudos científicos publicados ou relatos de casos, de depoimentos de indivíduos ou grupos de defesa de direitos ou outras fontes. Embora variem, essas listas geralmente contêm condições como epilepsia e cancro (Mead, 2019).

Tabela 3 - Estados com descriminalização da canábis e limites legais de posse da canábis medicinal (ProCon.org, 2019a).

Estado e ano de descriminalização	Limite de posse
Alasca (1998)	±28,34 g utilizável; 6 plantas (3 maduras, 3 imaturas)
Arizona (2010)	±70,87 g utilizáveis (período de 14 dias); 12 plantas
Arkansas (2016)	±70,87 g utilizáveis por um período de 14 dias
Califórnia (1996)	±226,79 g utilizáveis; 6 plantas maduras ou 12 imaturas
Colorado (2000)	±56,69 g utilizáveis; 6 plantas (3 maduras, 3 imaturas)
Connecticut (2012)	±70,87 g utilizáveis
Dakota do Norte (2016)	±85,05 g por período de 14 dias
Delaware (2011)	±170,09 g utilizáveis
Distrito de Columbia (2014)	±56,69 g utilizáveis; 6 plantas (não mais que 3 maduras)
Florida (2016)	Fornecimento de 35 dias
Havai (2000)	±113,39 g utilizáveis; 10 plantas
Illinois (2013)	±70,87 g utilizável (período de 14 dias)
Louisiana (2016)	Fornecimento para um mês, valor a ser determinado
Maine (1999)	±70,87 g utilizáveis; 6 plantas
Maryland (2014)	Fornecimento de 30 dias, determinado pelo médico
Massachusetts (2012)	Fornecimento de 60 dias (±283,49 g)
Michigan (2008)	±70,87 g utilizáveis; 12 plantas
Minnesota (2014)	Fornecimento de 30 dias da canábis não fumante
Missouri (2018)	Fornecimento de 60 dias; 6 plantas
Montana (2004)	±28,35 g utilizável; 4 plantas (maduras); 12 plântula
Nevada (2000)	±70,87 g utilizáveis; 12 plantas
Nova Hampshire (2013)	±56,69 g da canábis (período de 10 dias)
Nova Jersey (2010)	±56,69 g utilizáveis
Nova York (2014)	Fornecimento de 30 dias da canábis não fumante
Novo México (2007)	±170,09 g utilizáveis; 16 plantas (4 maduras, 12 imaturas)
Ohio (2016)	Fornecimento máximo de 90 dias
Oklahoma (2018)	±85,04 g utilizáveis; 12 plantas (6 maduras, 6 imaturas)
Oregon (1998)	±680,38 g utilizáveis; 24 plantas (6 maduras, 18 imaturas)
Pensilvânia (2016)	Fornecimento de 30 dias
Rhode Island (2006)	±70,87 g utilizáveis; 12 plantas
Utah (2018)	±113 gramas da canábis não processada
Vermont (2004)	±56,69 g utilizáveis; 9 plantas (2 maduras, 7 imaturas)
Virgínia Oeste (2017)	Fornecimento de 30 dias
Washington (1998)	±226,79 g utilizáveis; 6 plantas
Washington, DC (2010)	±56,69 g da canábis seco

O *Farm Act* em 2018, também conhecida como *Agricultural Improvement Act*, retirou o canábis da lista de medicamentos do Anexo I da DEA, suspendendo, portanto, as restrições à venda, transporte ou posse de produtos derivados (THCX, 2019).

Relativamente ao uso recreativo, a quantidade da canábis que um indivíduo pode possuir varia de estado para estado (geralmente cerca de 30 a 60 gramas), assim como o número de plantas que se pode ter (geralmente até 6). Por norma, os estados em que o uso medicinal da canábis é permitido apresentam legislação que tende a ser mais permissiva relativamente à posse e cultivo individual (Mead, 2019).

Para além dos 10 estados e o Distrito de Columbia permitirem o uso recreativo ou "adulto" da canábis, adicionalmente 17 estados permitem apenas produtos com alto teor de CBD e baixo teor de THC (Alabama, Carolina do Norte, Carolina do Sul, Florida, Geórgia, Idaho, Indiana, Iowa, Kentucky, Missouri, Oklahoma, Tennessee, Texas, Utah, Virgínia, Wisconsin, Wyoming) (Mead, 2017) (ProCon.org, 2019b) (Drug Science, 2019) (Mead, 2019). Nestes estados a atividade comercial é estabelecida em sistemas regulamentares que permitem a posse e o cultivo pessoal, bem como o cultivo e as vendas comerciais (ProCon.org, 2019a) (Mead, 2019). Esta regulamentação é estrita e inclui requisitos para controlo e rastreabilidade, relatórios e licenciamento com taxas associadas (Bryant, 2017) (Prestemon et al., 2019).

A legislação aplicada à idade para consumo da canábis nos EUA é homogénea ao longo dos estados que aprovam a sua utilização. Em todos os estados que aprovaram a legalização da canábis para uso adulto (ou recreativo) a idade mínima é 21 anos. Alguns estados ainda estão a fazer ajustes aos seus regulamentos, mas, na maioria das vezes, qualquer pessoa com mais de 18 anos pode obter um cartão da canábis medicinal. Em alguns casos, jovens menores de 18 anos em condições médicas extremas podem ser tratadas com canábis após permissão dos pais e do médico (Tucker et al., 2019) (ProCon.org, 2019a).

É de realçar que os diferentes estados têm diferentes métodos para regular os seus sistemas médicos e recreativo, e como tal, o controle de qualidade, o rótulo e os requisitos médicos e recreativos podem ser bastante desiguais podendo não existir em alguns estados (Mead, 2019).

2.2. Canada

No Canadá, a canábis foi criminalizada em 1923 por meio da Lei *Act to Prohibit the Improper Use of Opium and Other Drugs*. Apesar de ser um dos primeiros países a tornar a canábis ilegal, foi somente no final dos anos 30 que a regra se tornou amplamente aplicada, uma mudança influenciada principalmente pelo crescente sentimento hostil em relação à canábis nos EUA (PWc Canada, 2019).

Em resposta a uma série de desafios judiciais apresentados por pacientes canadenses que demonstraram que beneficiavam do uso da canábis medicinal, mas continuavam vulneráveis a detenções e perseguições como resultado de seu *status* como substância controlada em 1999, o Canadá tornou-se o segundo país no mundo a iniciar um programa centralizado da canábis medicinal em resposta a uma contestação do tribunal de Ontário (Lucas, 2008) (Health Canada , 2018a).

Reconhecendo o direito legal, o Tribunal Superior de Ontário instruiu à *Health Canada* a criação de um processo que permitisse o acesso legal a este medicamento. A *Health Canada* através de legislação existente (Seção 56 da Lei *Controlled Drugs and Substances Act*) respondeu que concederia aos candidatos qualificados uma isenção federal da seção da *Controlled Drugs and Substances Act* que trata do porte da canábis (Lucas, 2008) (Health Canada , 2018a).

Em 2001, o Canadá tornou-se uma das primeiras nações a desenvolver um programa para permitir o acesso à canábis para fins médicos. O programa foi atribulado, mas acabou por ser estabelecido em 2013 pela *Health Canada* com o *Marihuana for Medical Purposes Regulations* (MMPR), que mais tarde, em 2016 foi substituído pelo *Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations* (ACMPR) (Lucas & Walsh, 2017) (Health Canada, 2018a).

Desde agosto de 2016, a *Health Canada* começou então a aceitar solicitações pela ACMPR de indivíduos que desejam registrar-se para produzir uma quantidade limitada da canábis para seus próprios fins médicos ou para designar alguém para produzir canábis para eles. As solicitações feitas à MMPR tiveram continuidade pela ACMPR o que significa que os produtores licenciados podem continuar a registrar e fornecer os clientes da canábis para fins médicos. Os novos candidatos podem solicitar as licenças para produção sob a ACMPR (Health Canada, 2018a).

O papel da *Health Canada* na administração da ACMPR, tem duas funções principais: o licenciamento e supervisão da indústria comercial e o registo de indivíduos para produzir uma quantidade limitada da canábis para seus próprios fins médicos (ou para que outro indivíduo a produza para eles) (Health Canada, 2018a).

Com os inúmeros desafios judiciais à legalidade e acessibilidade da canábis medicinal e as respostas subsequentes do governo federal, o Canadá tornou-se líder mundial em canábis medicinal com uma indústria comercial reconhecida internacionalmente. O *status* do Canadá como líder global na indústria foi cimentado quando a *Canadian House of Commons* aprovou inicialmente a Lei da canábis em 27 de novembro de 2017 e a versão final recebeu o *Royal Assent* em 21 de junho de 2018 (Caulkins & Kilborn, 2019). A 17 de outubro de 2018, a canábis tornou-se legal para venda e consumo comercial no Canadá com estruturas coexistentes para os segmentos de mercado da canábis medicinal e recreativo (Watson & Erickson, 2018) (PWc Canada, 2019). No entanto, cada província e território é responsável por determinar como a canábis é distribuída e vendida dentro das suas jurisdições tendo cada província um selo próprio (Tabela 4) (Health Canada, 2019a).

Tabela 4 - Distribuição e venda da canábis nas províncias e territórios do Canada (Health Canada, 2019a).
*Loja on-line operada pelo governo

Províncias do Canadá	Idade legal	local autorizado			limite de posse
		Lojas administradas pelo governo	Lojas online	Lojas com licença particular	
Alberta	18	sim	sim	Sim	30 gramas da canábis seca ou equivalente
British Columbia	19	sim	sim	Não	
Manitoba	19	sim	sim	Sim	
New Brunswick	19	sim	sim	Não	
Newfoundland and Labrador	19	sim	sim	Sim	
Northwest Territories	19	sim	sim	Não	
Nova Scotia	19	sim	sim	Não	
Nunavut	19	sim	sim*	não	
Ontário	19	sim	sim	Sim	
Prince Edward Island	19	sim	sim	Não	
Québec	18	sim	sim	Não	
Saskatchewan	19	não	sim	sim	
Yukon	19	sim	sim	não	

As províncias e territórios têm a flexibilidade de definir restrições adicionais, incluindo a redução dos limites de posse, o aumentando a idade mínima, e a restrição de onde a canábis pode ser usada em público (Health Canada, 2019a).

Até há pouco tempo, a maior parte da canábis consumida na América do Norte era fumada. Com a entrada de políticas liberalizantes, o consumo expandiu-se para uma ampla gama de produtos, incluindo produtos comestíveis sólidos e líquidos, óleos para *vaping*, ceras para *dabbing*, tinturas, loções e até supositórios. Para cada tipo de produto a lei e os regulamentos estabelecem um conjunto abrangente de controlos para a produção e venda da canábis a que os detentores de licenças devem aderir, onde, nomeadamente, se incluem boas práticas de produção, limites no conteúdo de THC (Tabela 5), restrições a ingredientes nocivos e requisitos estritos de embalagem e rotulagem (Subritzky et al., 2016) (Carlini et al., 2017) (Health Canada, 2018b).

Tabela 5 - Regulamentos propostos para produtos da canábis (Health Canada, 2018b).

CANÁBIS COMESTÍVEL	Sólido	10 mg de THC por embalagem
	Líquido	10 mg de THC por embalagem
EXTRATO DA CANÁBIS	Ingestão	10 mg de THC por unidade (como uma cápsula) ou quantidade dispensada 1000 mg of THC por embalagem
	Inalação	1000 mg de THC por embalagem
	Concentrado de THC	1000 mg de THC por embalagem
CANABIS TÓPICO		1000 mg de THC por embalagem

No Canadá, a legislação federal forneceu a orientação geral para a legalização e delineou a jurisdição provincial para pontos de decisão legislativos específicos. Os regulamentos operacionais foram elaborados para todos os itens legislativos federais e provinciais, e cada nível de governo é responsável por monitorizar os seus regulamentos (Caulkins & Kilborn, 2019). Assume-se que a passagem de um modelo de proibição para um de legalização permitirá que o foco federal seja a minimização de danos, restringindo o acesso dos jovens, projetando a educação social, a manutenção da saúde e da segurança pública para o foco das políticas centrais (Cox, 2018).

2.3. Europa

Na década de 60 devido ao aumento do consumo da canábis para fins recreativos tanto na Europa como nos EUA foi proibida a sua posse, consumo e comercialização em todo o mundo pela Convenção Única de Drogas Narcóticas em 1961, acreditando-se que uma legislação mais rígida sobre drogas reduziria o fornecimento da canábis entre os jovens (Houborg, 2010) (Pamplona, 2014).

Essa ideologia foi posteriormente exposta na convenção de 1971 sobre substâncias psicotrópicas e na convenção de 1988 contra o tráfico ilícito de narcóticos e substâncias psicotrópicas (Bewley-taylor & Metaal, 2014). A Convenção de 1988 considerou a “detenção para uso pessoal” como um crime e os países signatários foram convidados a aderir à legislação internacional sobre posse de drogas, mas permaneceram, de facto, as políticas locais adotadas (Zaami et al., 2018).

As convenções são produtos de “compromisso político” e, portanto, são relativamente ambíguas, deixando a cada país muita margem de manobra, principalmente em torno da criminalização do consumo de drogas e posse para uso pessoal (Bewley-Taylor, 2012) (Bewley-taylor & Metaal, 2014). Desde a década de 1980, no entanto, o mecanismo de controlo de drogas da ONU aderiu à anuência do "Consenso de Viena" de que todos devem adotar uma frente unida na batalha contra o perigo apresentado pelas drogas ilícitas (Chatwin, 2015).

Embora não tenham sido promulgadas leis especificamente para criminalizar o uso medicinal da canábis, isso veio a afetar negativamente o seu uso em termos médicos até 1964, ano em que a estrutura química do THC foi descoberta e sintetizada pela primeira vez (Theunissen et al., 2017).

Com sua descriminalização progressiva, nos anos 90 o interesse pelos seus potenciais efeitos terapêuticos ressurgiu com a descoberta dos recetores canabinóides endógenos e o seu envolvimento nos processos/vias de analgesia, cognição e memória, atividade locomotora, apetite, vômito e função imunológica. Este despertar aumentou significativamente a pesquisa biomédica e o potencial terapêutico da canábis (Papaseit et al., 2018).

Apesar das convenções internacionais, sempre houve países (por exemplo o Uruguai) que nunca criminalizaram o uso ou posse de drogas, e outros países (por exemplo a Holanda) que praticam a descriminalização desde a década de 1970 (Eastwood et al., 2016). Daqui vem a variedade de sistemas concebidos na UE. A canábis é ilegal na França, Itália, Polónia, Bulgária, Chipre, Dinamarca, Croácia, Finlândia, Grã-Bretanha, Luxemburgo, Malta, Roménia, Suécia, Áustria, Letónia, Eslováquia, Eslovénia, Lituânia, Bélgica e Hungria. É legal na Holanda. É descriminalizada na Alemanha, em Portugal, no Reino Unido, na República Checa, em Espanha e na Estónia (Zaami et al., 2018).

As três convenções das Nações Unidas sobre drogas - às quais a União Europeia (UE) aderiu - autorizam o uso de drogas psicotrópicas apenas para fins médicos ou científicos. No entanto, a legislação europeia permanece inconsistente na utilização, cultivo e posse da canábis (Zaami et al., 2018). Na UE o uso da canábis à base de plantas para fins medicinais raramente é permitido. Alguns países permitem que os pacientes tenham acesso a preparações padronizadas da canábis (importadas ou cultivadas no mercado interno). Outros países dão aos pacientes acesso à canábis para fins medicinais na forma de preparações magistrais (ou seja, canábis crua transformada e preparada para consumo final, por um farmacêutico) (Figura 6) (EMCDDA, 2018).

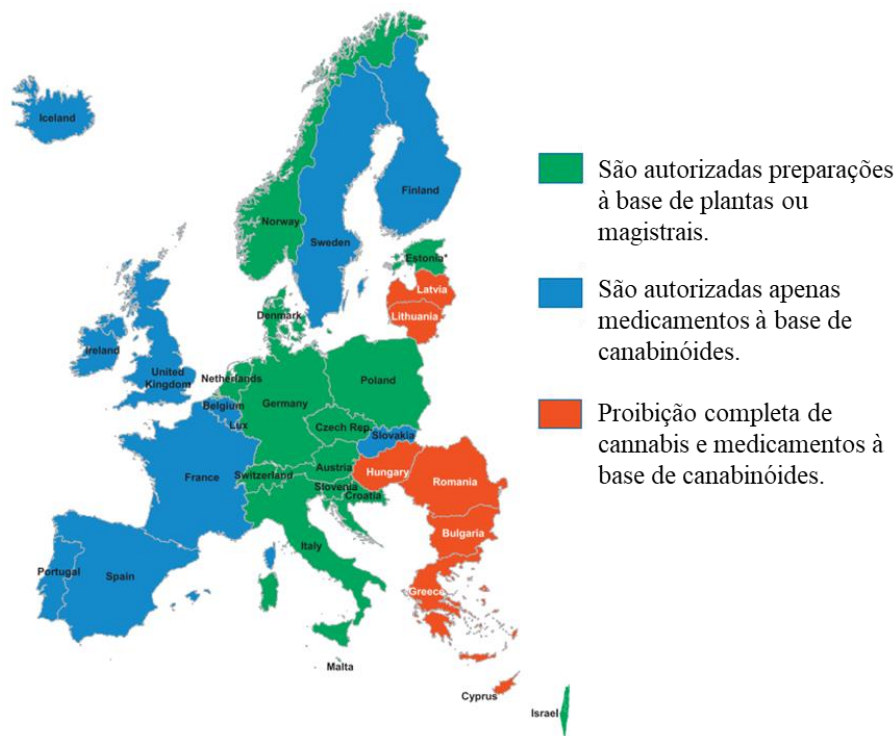


Figura 6 - Mapa resumo da regulamentação da canábis nos países europeus (Adaptado de: Abuhasira et al., 2018).

O termo “canábis medicinal” refere-se ao uso de partes da canábis ou de canabinóides derivados da planta para tratar ou aliviar os sintomas, tais como dores, espasticidade, náuseas e vômitos de uma doença específica. Apesar de amplas, as indicações estão sujeitas a receita médica, desde que todos os outros medicamentos destinados a aliviar o desconforto do paciente tenham sido ineficazes (Bouquie et al., 2018).

Alguns países tais como Canadá, EUA e Holanda, dispõem de produtos herbais, preparações farmacêuticas derivadas da canábis para uso medicinal, bem como medicamentos alopáticos (Tabela 6) (Ribeiro et al., 2017). Estes produtos são padronizados e purificados (livres de contaminantes químicos e microbiológicos), os quais diferem entre si principalmente em relação à concentração de THC e CBD presente na formulação (Wang et al., 2008) (Pamplona, 2014) (Ribeiro et al., 2017). Encontrando-se disponíveis nas farmácias autorizadas a pacientes com prescrição médica e estão indicados para os mesmos fins que o Dronabinol (Bogdanoski, 2010).

Tabela 6 - Canabinóides derivados da Cannabis sativa L. na sua forma natural para uso medicinal disponíveis na Europa (Adaptado de: Ribeiro et al., 2017).

Canabinoides	Nome comercial	Vias de administração	Indicação terapêutica	País em que se encontra disponível
22%: <1% (THC: CBD)	Bedrocan®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
13,5%: <1% (THC: CBD)	Bedrobinol®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
14%: <1% (THC: CBD)	Bedica®	Vaporização, óleo, chá	Náuseas, vômitos, anorexia, glaucoma	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
6,5 %: 8% (THC: CBD)	Bediol®	Vaporização, óleo, chá	Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia
0,4%: 9% (THC: CBD)	Bedrolite®	Vaporização, óleo, chá	Dor neuropática, doenças inflamatórias, epilepsia	Canadá, Holanda, Alemanha, Itália, Finlândia

Muitos países europeus regulamentam o uso da canábis medicinal, limitando os vários aspectos da produção ou implementação, como o nível de conteúdo de THC, partes da planta em uso ou processos de aprovação de prescrição (THCX, 2019).

A canábis bruta pode ser transformada por um farmacêutico numa preparação magistral para consumo, de acordo com uma prescrição médica especificada para um paciente individual, ou a canábis bruta já pode ter sido transformada pelo fabricante (por exemplo em cápsulas) (EMCDDA, 2018).

Na Europa, o acesso a preparações da canábis, incluindo preparações magistrais, quando permitido, parece ser estabelecido principalmente por meio de programas de uso compassivo ou excecional (HPRA, 2017). Nos países em que o acesso aos preparados da canábis é estabelecido dessa maneira, geralmente é concedido para o tratamento de uma gama limitada de condições médicas. Uma característica comum desses programas de acesso é um prescritor especializado que possui uma licença específica para prescrever preparações da canábis não autorizadas (HPRA, 2017) (Krcevski-Skvarc et al., 2019). Outros países europeus permitem o acesso aos preparados da canábis através de programas de acesso expandido. Estes programas usam ferramentas regulamentares específicas do país que permitem que pacientes com necessidades médicas não atendidas tenham acesso a um medicamento em desenvolvimento clínico antes de seu lançamento oficial (HPRA, 2017) (EMCDDA, 2018) (Krcevski-Skvarc et al., 2019).

Relativamente aos medicamentos, a legislação da UE exige que cada Estado-Membro opere com as mesmas regras e requisitos em relação à autorização e monitorização de medicamentos. Por isso, a EMA (Agência de Medicamentos Europeia) e os Estados-Membros cooperam e compartilham conhecimentos na avaliação de novos medicamentos e novas informações de segurança. O sistema regulamentar europeu de medicamentos é constituído por uma parceria entre a Comissão Europeia, as autoridades reguladoras de medicamentos nos Estados-Membros da UE e o Espaço Económico Europeu, e a EMA (EMA, 2016).

A regulamentação de medicamentos na Europa baseia-se num grupo de trabalho de 50 autoridades reguladoras de medicamentos em 31 países do Espaço Económico Europeu (incluindo os 28 Estados-Membros da União Europeia, Islândia, Liechtenstein e Noruega). Este sistema visa garantir que haja uma regulamentação consistente de produtos farmacêuticos em toda a UE, a fim de proteger a saúde pública e garantir que os cidadãos da UE tenham acesso a medicamentos de alta qualidade, seguros e eficazes (EMA, 2016).

Atualmente, os medicamentos canabinóides comercializados diferem dependendo do país. Como se pode observar na tabela 7, na Europa o medicamento canabinóide que obteve mais aceitação foi o Nabiximols (23 países) seguindo-se o Nabilona (10 países) e o Dronabinol (9 países) (EMCDDA, 2018).

Tabela 7 - Disponibilidade de medicamentos contendo canabinóides na União Europeia, Turquia e Noruega (Adaptado de: EMCDD, 2018).

País	Substância Ativa		
	Dronabinol	Nabilona	Nabiximols
Alemanha	Indisponível	Disponível	Disponível
Áustria	Indisponível	Disponível	Disponível
Bélgica	Indisponível	Indisponível	Disponível
Bulgária	Indisponível	Indisponível	Indisponível
Chipre	Indisponível	Indisponível	Indisponível
Croácia	Disponível	Disponível	Disponível
Dinamarca	Disponível	Disponível	Disponível
Eslováquia	Indisponível	Indisponível	Indisponível
Eslovénia	Disponível	Disponível	Disponível
Espanha	Disponível	Disponível	Disponível
Estónia	Indisponível	Indisponível	Disponível
Finlândia	Indisponível	Indisponível	Disponível
França	Disponível	Indisponível	Disponível
Grécia	Indisponível	Indisponível	Indisponível
Holanda	Indisponível	Indisponível	Disponível
Hungria	Indisponível	Indisponível	Indisponível
Irlanda	Disponível	Disponível	Disponível
Itália	Indisponível	Indisponível	Disponível
Letónia	Indisponível	Indisponível	Indisponível
Lituânia	Indisponível	Indisponível	Disponível
Luxemburgo	Indisponível	Indisponível	Disponível
Malta	Indisponível	Indisponível	Disponível
Noruega	Disponível	Disponível	Disponível
Polónia	Disponível	Disponível	Disponível
Portugal	Indisponível	Indisponível	Disponível
Reino unido	Indisponível	Disponível	Disponível
República checa	Indisponível	Indisponível	Disponível
Roménia	Indisponível	Indisponível	Indisponível
Suécia	Disponível	Indisponível	Disponível
Turquia	Indisponível	Indisponível	Disponível

Muitos países já alteraram as suas legislações sobre a canábis medicinal e é provável que os regulamentos continuem a mudar nos próximos anos. No entanto ainda existe uma lacuna considerável em muitos países entre as autorizações oficiais (Abuhasira et al., 2018).

A adesão europeia à canábis medicinal tem sido lenta, mas a situação política e jurídica está a mudar positivamente. O parlamento europeu está a deliberar sobre a liberalização das restrições à canábis medicinal. Se as leis forem aprovadas, elas abrirão o caminho para a canábis medicinal facilmente disponível em toda a EU (Figura 7) (Prohibition Partners, 2019).

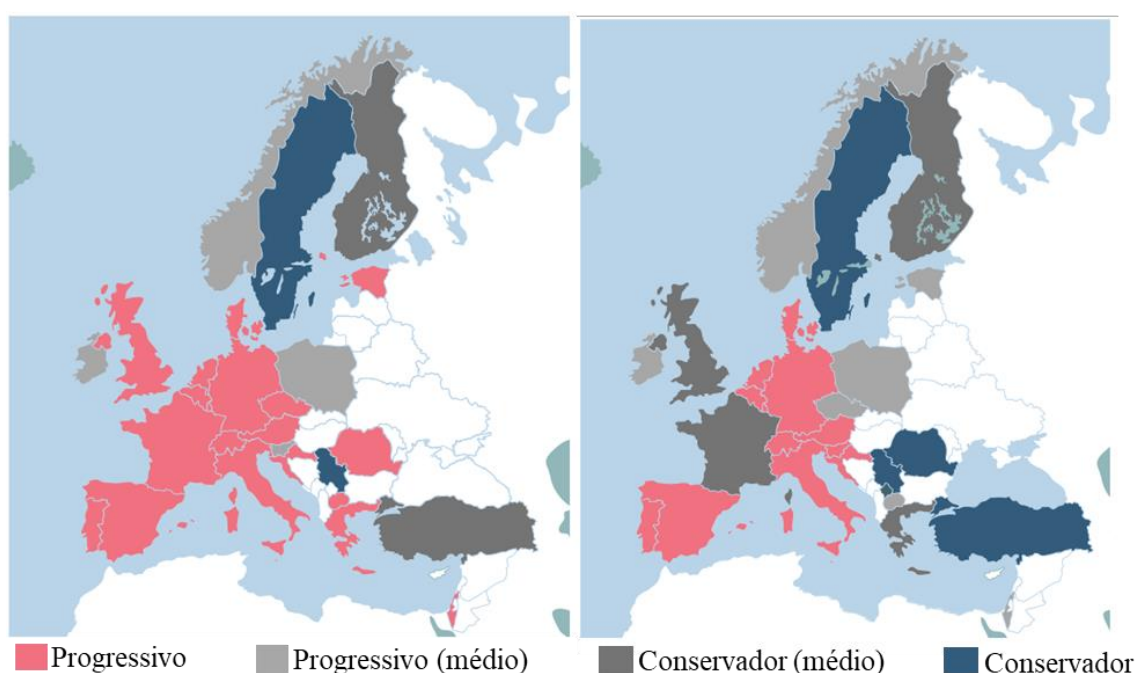


Figura 7 - Abordagem regulamentar da canábis medicinal e Recreativa na europa (Adaptado de: Prohibition Partners, 2019)

Atualmente, o CBD, pode ser comprado legalmente na maioria dos países europeus, exceto na Dinamarca e Malta, onde só pode ser comprado com receita médica. A legislação em torno da CBD está atualmente numa zona cinzenta. Enquanto certos produtos CBD são usados como medicamento, exigindo autorização de comercialização e testes clínicos, outros produtos CBD são classificados como alimentos e produtos de bem-estar (Prohibition Partners, 2019).

3. Análise do mercado da canábis no mundo

Embora os países difiram em termos de prevalência quanto à utilização da canábis, o quadro geral é amplamente semelhante em relação ao desenvolvimento social da droga como a substância ilícita mais utilizada (EMCDDA, 2018). De acordo com o relatório do UNODC (2019), em todo o mundo o número estimado de utilizadores da canábis em 2017 era de 188 milhões. A Figura 8 demonstra os dados recolhidos em 2017 quanto à prevalência etária estimada dos consumidores da canábis (UNODC, 2019).

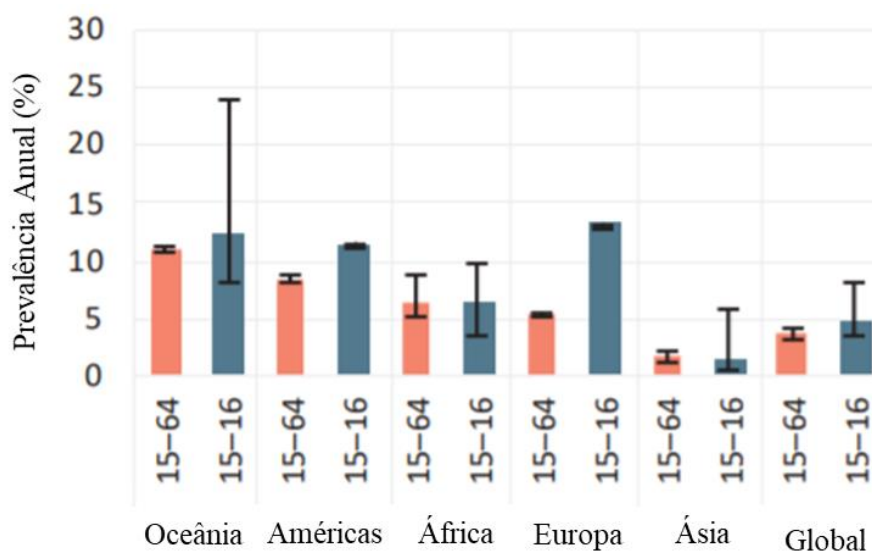


Figura 8 - Representação gráfica da prevalência etária mundial do consumo da canábis 2017 (Adaptado de: UNODC, 2019).

Com a legalização da canábis medicinal e a descriminalização em alguns países, verificou-se uma redução significativa de compras no mercado negro, pois as pessoas estão a recorrer à compra legal da canábis para uso médico e recreativo. Além disso, os ganhos do governo através de impostos são vistos como uma oportunidade para os países obterem receitas mais altas (Grand View Research, 2019).

Devido a países do mundo inteiro iniciarem o processo de liberalização da legislação da canábis, surgiu uma oportunidade única como um mercado de alto crescimento. Iniciando-se uma corrida entre investidores, empreendedores, *startups* e empresas para se tornarem os principais cultivadores, marcas e distribuidores da canábis, para além da distribuição por *players* globais. Esperando-se que esta corrida leve a indústria da canábis de 7,7 Biliões US\$ este ano para 57 Biliões US\$ em 2027, representando uma taxa de crescimento anual composta (CAGR) de 22,16% (OurCrowd, 2019).

O rosto do típico usuário da canábis sofreu uma mudança acentuada e distanciou-se do estereótipo "típico drogado", à medida que o acesso aos produtos aumenta e os consumidores são educados sobre os benefícios da canábis (THCX, 2019). O aumento de doenças que causam dor crônica e a crescente necessidade de medicamentos eficazes para o controlo da dor em escala global vieram ampliar a procura por canábis legal (Grand View Research, 2019). Nos últimos anos, à medida que mais pesquisas médicas começaram a apoiar as reivindicações dos pacientes, as normas sociais relaxaram também no que concerne ao uso recreativo de adultos, um dos maiores grupos de consumidores de produtos médicos e recreativos (THCX, 2019).

A legalização da canábis recreativa impulsionou a procura por parte de utilizadores recreativos e médicos. Em países como o Canadá e os EUA, onde a canábis recreativa foi legalizada, os mercados testemunharam uma mudança dinâmica de pacientes que optaram por usar canábis recreativa em vez de medicinal. Isto pode ser atribuído à fácil disponibilidade, grande variedade e baixo preço (Grand View Research, 2019).

Nos países onde a comparticipação da canábis medicinal não é substancial, esta mudança de tendência é muito evidente. Os regulamentos estritos e restrições ao uso da canábis para fins recreativos estão a restringir o crescimento do mercado, no entanto, o lançamento do programa da canábis medicinal pelo governo de várias economias devem impulsionar o crescimento no futuro próximo (Grand View Research, 2019). Em 2018, a legalização de produtos médicos em mais de 60 países levou a um crescimento enorme, com vendas a atingir a mais 12 biliões US\$, projetando-se que em 2022 o valor quase triplique (Figura 9) (THCX, 2019).

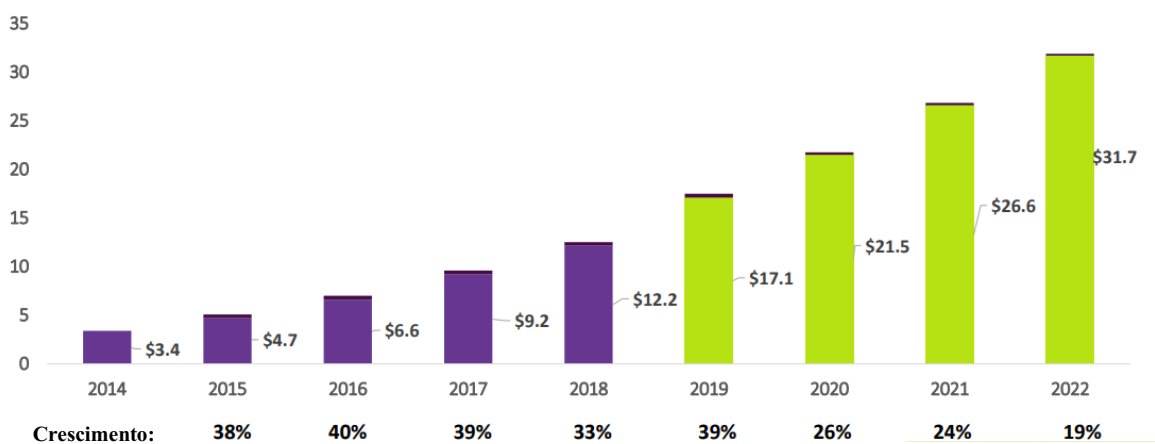


Figura 9 – Representação gráfica da história e projeção da taxa de crescimento anual composta no mercado mundial da canábis 2014-2022 (Adaptado de: BDS analytics, 2019a).

De acordo com a previsão da BDS analytics em 2019a, a taxa de crescimento anual composta nestes 4 anos será de 26% atingindo cerca de 32 bilhões US\$. O crescimento robusto que o mercado verá até 2022 e a partir de então é sustentado pela crescente legalização e descriminalização da canábis na América do Norte e na Europa, com o aumento da procura da canábis para uso recreativo e médico, atuando como uma força motriz poderosa (OurCrowd, 2019) (BDS analytics, 2019a).

De acordo com a OurCrowd (2019), a indústria global da canábis valia 7,7 bilhões US\$ no final de 2017, enquanto as projeções revelam que o mercado aumentará para 31,4 bilhões US\$ até 2021 e 57 bilhões US\$ até 2027. A taxa de crescimento anual composta implícita (CAGR) é, portanto, 22%. Adicionalmente, as projeções indicam também que o mercado experimentará a sua maior taxa de crescimento a partir do período que começou em 2017 e termina em 2021, em que o CAGR será de 42%, e que posteriormente diminuirá para 11% até 2027.

De acordo com a Grand View Research em 2019, o mercado global da canábis legal foi estimado em 13,8 bilhões US\$ em 2018 e deve crescer a uma CAGR de 23,9% até 2025. Até essa data, a canábis recreativa deverá emergir como o segmento de crescimento mais rápido, com uma taxa de crescimento anual de 36,4% entre 2019 e 2025. Para acompanhar o mercado crescente de utilizadores da canábis, a procura de cultivo a nível mundial também cresceu desde 2014 até 2019, como se pode observar na Figura 10, prevendo-se que em 2019 cresça cerca de 50% face a 2017. Em 2022, a procura mundial de cultivo da canábis prevê-se que chegue a atingir mais de 3.1 milhões de Kg (BDS analytics, 2019a).

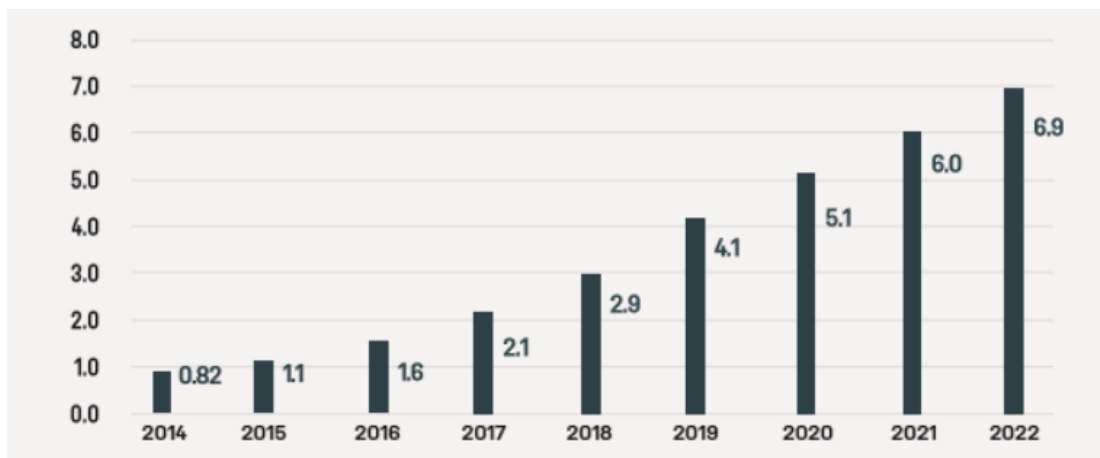


Figura 10 – Representação gráfica da procura mundial de cultivo (em milhões de libras) (Adaptado de: BDS analytics, 2019a).

Nos mercados emergentes, a flor geralmente é o produto mais popular e até recentemente, a flor dominava quase todas as vendas no mercado negro e era sinônimo da canábis/*marijuana*. No entanto, a participação de mercado das flores está a diminuir ativamente (em quase todos os mercados), à medida que surgem novos segmentos de consumidores (THCX, 2019).

A concorrência entre os *players* existentes neste mercado é muito alta, pois poucas empresas possuem tecnologia, recursos financeiros e licenciamento para se aventurar no fabrico em grande escala da canábis medicinal (Figura 11). A procura crescente deverá favorecer a entrada de vários novos *players* no futuro. Alguns *players* atuais de destaque incluem a Canopy Growth Corporation; Aphria, Inc.; Aurora Cannabis; Maricann Group, Inc.; Tilray; The Cronos Group; Organigram Holding, Inc.; ABcann Medicinals, Inc.; GW Pharmaceuticals, plc.; and Lexaria Corp. O capítulo 4 irá descrever com maior detalhe os top 4 *players* (Grand View Research, 2019).

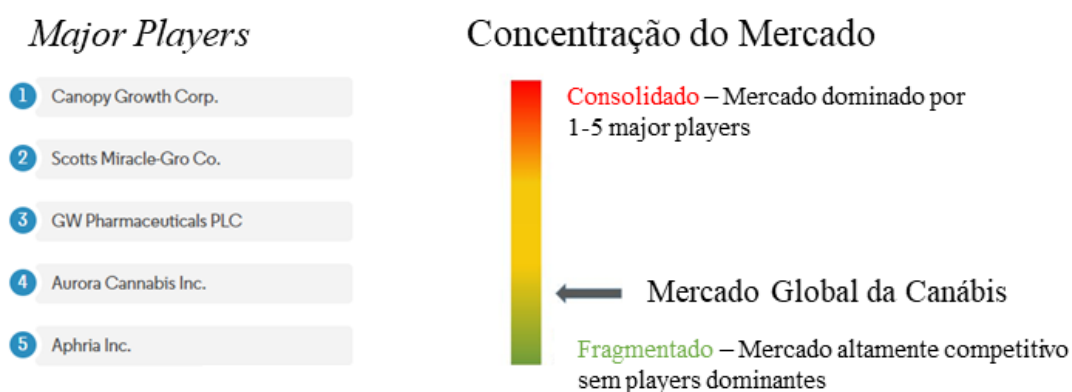


Figura 11 – À esquerda: *Major players* do mercado da canábis ; À direita: concentração do mercado da canábis (Adaptado de: Mordorintelligence, 2019).

Devido à grande concorrência neste mercado, as empresas são muito ativas e estão constantemente envolvidas na aquisição de novas ações e no desenvolvimento de novos produtos para atrair uma parcela maior de consumidores em relação a seus produtos. As empresas nos EUA e no Canadá estão a concentrar-se mais na aquisição de licenças para a produção e o comércio de vários tipos de produtos à base da canábis. Estando também envolvidos no desenvolvimento de produtos alimentares que contenham canábis, que é o modo de consumo preferido pelos consumidores (Mordorintelligence, 2019). Acredita-se que a tendência de maior legalização global é importante, pois pode transformar a indústria da canábis numa economia legítima de tamanho significativo. Em termos económicos, estima-se que o mercado ilícito da canábis se aproxime dos 200 bilhões US\$ (Cannabis Growth Fund, 2019).

3.1. Mercado nos EUA

A indústria nacional da canábis com fins lucrativos está a expandir-se substancialmente nos EUA, após 34 estados e o distrito de Colúmbia legalizarem a canábis medicinal, e 11 deles também legalizarem a canábis recreativa, tornando-se o maior mercado do mundo com a maior parcela de receitas em 2018 (10,4 Biliões US\$) (Grand View Research, 2019) (THCX, 2019).

Há uma década, apenas 32,0% dos adultos eram a favor da legalização e 60,0% opunham-se à sua utilização. Atualmente estima-se que 57% dos adultos na América são a favor do uso da canábis para fins medicinais. Portanto, o crescente apoio entre os americanos impulsiona a previsão do crescimento. Da mesma forma, a legalização antecipada do Canadá, a nível federal, para uso medicinal e recreativo, proporcionou ao país a vantagem de impulsionar o mercado global (Grand View Research, 2019).

A crescente legalização em vários países está a impulsionar o mercado. Além disso, a crescente adoção da canábis como produto médico para o tratamento de doenças, como a doença de Parkinson, cancro, artrite e distúrbios neurológicos, também deverá estimular o crescimento da receita nos próximos anos (Grand View Research, 2019).

A procura da canábis nos EUA e Canadá pela previsão conservadora apresentada na Figura 12 deverá recair sobretudo no mercado recreativo de uso adulto. No entanto, ambos os mercados tendencialmente irão crescer (BDS analytics, 2019a). De acordo com o Grand View Research (2019) adicionalmente espera-se que este crescimento permaneça mais alto na América do Norte.

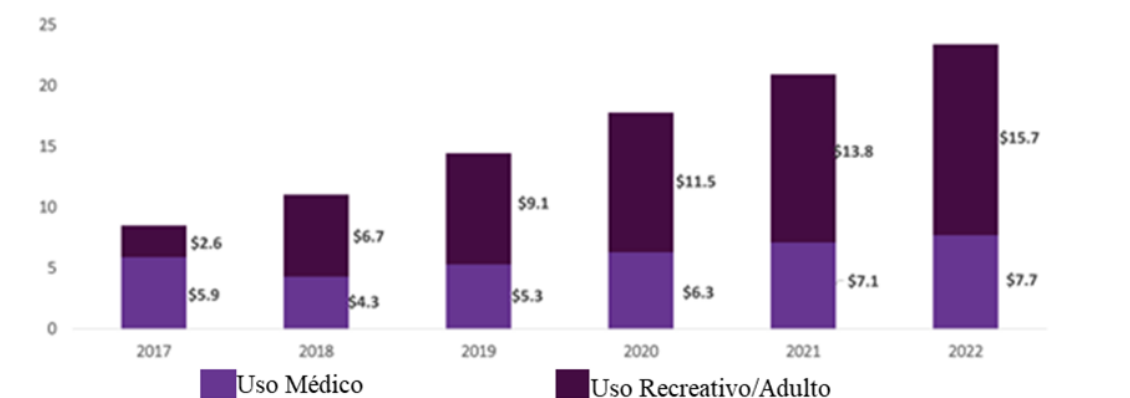


Figura 12 - Representação gráfica da previsão conservadora de crescimento do mercado medicinal e recreativo nos EUA e Canadá (em bilhões de libras) (Adaptado de: BDS analytics, 2019a).

A partir dos dados da Figura 13 espera-se que o mercado da canábis dos EUA tenha um forte crescimento com uma CAGR de 25% entre 2019 e 2022. O tamanho total do mercado da canábis estimado nos EUA numa visão mais dinâmica pode atingir 22,2 bilhões US\$ de receitas até 2022, com vendas recreativas previstas a abranger mais de 70% do total da indústria (BDS analytics, 2019a).

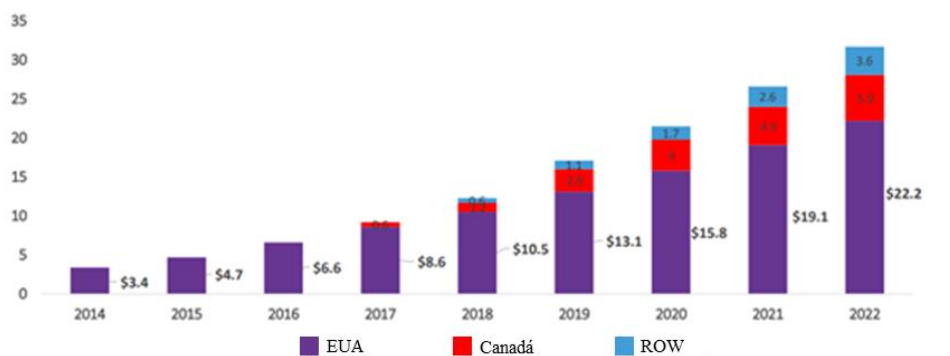


Figura 13 - Representação gráfica da distribuição das receitas da aquisição da canábis legalmente por região (Biliões US\$) (Adaptado de: BDS analytics, 2019a).

De acordo com os dados publicados pela THCX (2019) as previsões de vendas da canábis nos EUA variam bastante de estado para estado. Prevendo-se o aumento do consumo especialmente em Nova York, Massachusetts, Nevada, Ilinoís, Nova Jersey, Florida e Ohio (Figura 14) (BDS analytics, 2019a). O aumento do consumo está intimamente ligado à legalização da canábis medicinal e a descriminalização, levando a uma diminuição significativa no mercado negro, já que as pessoas estão a recorrer legalmente à compra da canábis para uso médico e recreativo (Drug Science, 2019) (Grand View Research, 2019).

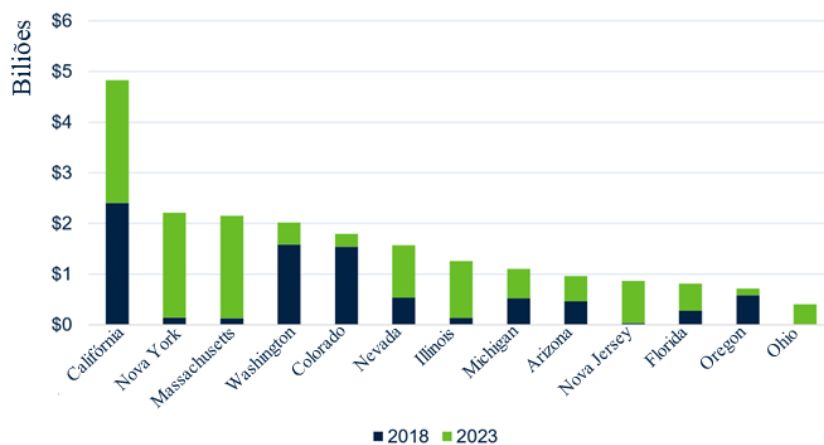


Figura 14 - Representação gráfica da distribuição das vendas por estados (Biliões US\$) (Adaptado de: BDS analytics, 2019a)

A subida percentual do número de vendas apresentadas na Figura 14 parece estar interligada com a legalização quer do mercado da canábis medicinal como da canábis recreativo já que em 1996, a Califórnia foi o primeiro estado a legalizar a canábis para uso médico e, em 2012, Colorado e Washington foram os primeiros a legalizar a canábis para uso recreativo (Cannabis Growth Fund, 2019).

Com canabinóides como o CBD a entrar no mercado geral, a projeção de mercado dos canabinóides ascenderá, em 2024, aos 44 bilhões US\$ em vendas, destacando-se o THC, vendido em dispensários licenciados, que triplicará as vendas face a 2018. Quanto aos canabinóides não THC a previsão de venda geral atingirá 18 bilhões de US\$ no ano 2024 (Figura 15) (BDS analytics, 2019b). A manterem-se estas taxas de crescimento, por volta de 2040, prevê-se que a canábis atinja os 630 bilhões US\$ em vendas, igualando o atual mercado global de cerveja (Figura 16). (THCX, 2019).

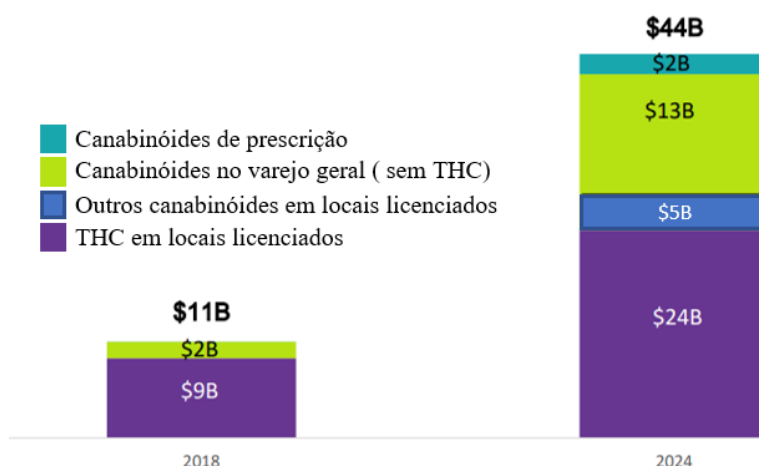


Figura 15 - Representação gráfica da projeção de vendas totais de canabinóides nos EUA (US\$ Bilhões) (Adaptado de: BDS analytics, 2019b)



Figura 16 – Representação gráfica da previsão de crescimento das indústrias da cerveja e da canábis (US\$ Bilhões) (Adaptado de: THCX, 2019).

No mercado começam a existir evidências de assinaláveis aumentos de capital, de parcerias, de consolidações e aquisições entre os participantes, criando integrações verticais que podem dificultar muito a competição das pequenas empresas. O mercado canadiano assiste a uma onda de empresas da canábis a entrar na bolsa pública de valores canadianos, preparando o cenário para um influxo de capital nos mercados dos EUA para ajudar a impulsionar a expansão, que deve continuar para além de 2019 (THCX, 2019).

Com esta expansão, os modelos de negócios serão direcionados para modelos de compras centralizados que reduzem custos e minimizam as disparidades de produtos, criando economias de escala que desencadeariam a produção em massa e varejo em caso de legalização nos EUA. Este crescimento das vendas é feito por pedidos de permissão em novos mercados, tanto *online*, como por meio de aquisições de operadoras locais em outros mercados (THCX, 2019).

Relativamente ao tipo de produtos consumíveis da canábis, parece que a tendência se manterá. Apesar das flores da canábis perderem cota de mercado para produtos concentrados em 2022 face a 2017, continuarão a ser uma das preferências dos consumidores conseguindo uma cota de 36%. A previsão é que os concentrados subam a sua cota face às novas preferências dos consumidores que optam por produtos que não exigem fumo ou causam cheiro notório (Figura 17) (THCX, 2019) (BDS analytics, 2019a).

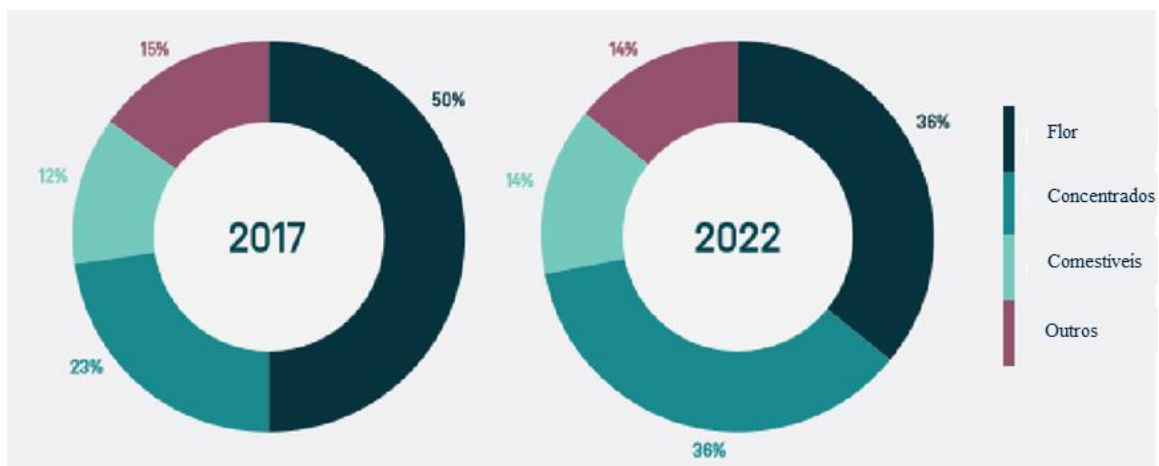


Figura 17 - Representação gráfica das categorias dos consumíveis da canábis nos EUA 2017 Vs. 2022 (Adaptado de: BDS analytics, 2019a).

3.1.1. Medicamentos aprovados

Nos Estados Unidos, as leis federais e estaduais relativas ao uso medicinal da canábis e canabinóides estão em conflito e levam à confusão entre pacientes, cuidadores e profissionais de saúde (Mead, 2017).

Apesar de serem vendidos para fins medicinais, as preparações tradicionais à base da canábis (independentemente do conteúdo de THC) não são medicamentos. Somente os produtos aprovados pela FDA podem fazer reivindicações médicas, e essas reivindicações devem ser consistentes com a etiqueta aprovada pela FDA e fornecer as informações necessárias para a avaliação do risco (Mead, 2017). No entanto, a FDA reconhece as oportunidades potenciais que a canábis ou seus derivados podem oferecer e reconhece o interesse significativo nessas possibilidades estando comprometida em proteger a saúde pública e, ao mesmo tempo, tomar medidas para melhorar a eficiência das vias regulamentares para a comercialização legal da canábis e seus derivados (FDA, 2019a)

Até o momento, a FDA não aprovou nenhum pedido de comercialização da canábis para o tratamento de qualquer doença ou condição. A FDA, no entanto, aprovou um medicamento derivado da canábis e três relacionados com a canábis (Figura 18) (disponíveis apenas com receita médica de um profissional de saúde credenciado) (FDA, 2019b).

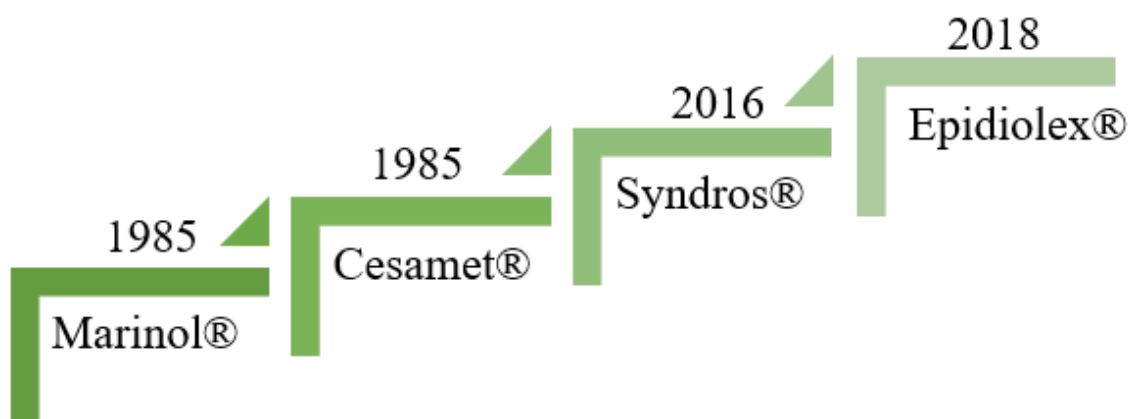


Figura 18 - Evolução do mercado dos medicamentos canabinóides aprovados pela FDA (FDA, 2019b).

O primeiro medicamento a ser aprovado surge com o aparecimento dos derivados sintéticos do THC. Em 1985, o dronabinol (Marinol®), teve a aprovação da FDA para náuseas e vômitos causados pela quimioterapia como efeitos colaterais em pacientes refratários a outros tratamentos antieméticos. Vindo mais tarde, em 1992, a conseguir a aprovação como estimulante do apetite para pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA). Este medicamento é comercializado e distribuído na forma de cápsulas pela Abbott Laboratories e está disponível também na Europa (Fonseca et al., 2013) (Papaseit et al., 2018) (Bramness et al., 2018) (FDA, 2019b).

No mesmo ano da aprovação do dronabinol, outro medicamento foi aprovado pela FDA, o Cesamet®, que contém o princípio ativo nabilona, e possui uma estrutura química semelhante ao THC mas é um derivado sintético (Hill, 2019) (FDA, 2019b). Este medicamento tem um interesse terapêutico muito similar ao dronabinol e para além de estar indiciado para náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia têm indicação como estimulante do apetite para pacientes SIDA. A nabilona, nos EUA foi comercializada originalmente pela *Valeant Pharmaceuticals International* sob a forma de cápsulas assim como o dronabinol (Fonseca et al., 2013) (Kowal et al., 2016) (Abuhasira et al., 2018) (FDA, 2019b).

Em 2016, a substância ativa dronabinol consegue mais uma aprovação pela FDA, desta vez sob a forma de solução oral (Syndros®) pela empresa Insys Therapeutics, Inc. com indicação na anorexia associada à perda de peso em pacientes com SIDA e náuseas e vômitos associados à quimioterapia em pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos antieméticos convencionais (FDA, 2017) (Abuhasira et al., 2018) (FDA, 2018).

Mais recentemente, um terceiro canabinóide, o Epidiolex® (substância ativa: CBD), foi aprovado pelo FDA para o tratamento de duas formas de epilepsia pediátrica (mais de dois anos de idade), síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut, com base na robustez de ensaios clínicos randomizados positivos (FDA, 2019b) (Hill, 2019). Para este medicamento foi concedida a designação de medicamento órfão pela FDA por serem consideradas doenças pediátricas raras. Relativamente à categorização, este medicamento foi considerado *schedule* III-V pela DEA. Este medicamento é comercializado nos EUA pela Greenwich Biosciences (empresa subsidiária da GW Pharmaceuticals) e fabricado em instalações internas e externas de terceiros para várias etapas do processo de produção.

A expansão da capacidade de fabrico é uma medida em antecipação ao lançamento pós-EUA e à procura projetada na Europa e em outros lugares (GW Pharmaceuticals, 2018a).

De momento encontra-se ainda o Sativex® no primeiro estudo de variação de dose da Fase II / III nos EUA para avaliar a eficácia e segurança no tratamento da dor em pacientes com cancro em estado avançado, que experimentaram analgesia inadequada durante terapia opióide crónica otimizada (GW Pharmaceuticals, 2019a). O Sativex® é um medicamento que combina THC e CBD na proporção de 1:1 para administração através de um nebulizador bucal (Baloyh, 2019). Para o seu desenvolvimento e comercialização nas EUA a *GW Pharmaceuticals* e a *Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.* assinaram um contrato de licença e desenvolvimento exclusivo firmando assim uma importante aliança estratégica de canabinóides a longo prazo (GW Pharmaceuticals, 2019a) (GW Pharmaceuticals, 2019b). Este medicamento já se encontra aprovado no Canadá para o tratamento da dor neuropática crónica associada à esclerose múltipla em 2005 e para o tratamento da dor crónica por cancro em 2007 estando no caminho certo para aprovação pelo FDA nos EUA para o tratamento da dor crónica no cancro (Baloyh, 2019).

3.2. Mercado Canadano

O Canadá tornou-se a primeira grande economia a legalizar a canábis para uso recreativo em 2018. O uso medicinal da canábis é legal no país desde 2001. Com uma população de 37 milhões e um PIB de 1,7 trilião US\$, o Canadá pode ser um mercado tremendo para muitas empresas relacionadas com a canábis à medida que as compras no mercado negro diminuem (Cannabis Growth Fund, 2019).

Da mesma forma, a legalização antecipada do Canadá, a nível federal, para uso medicinal e recreativo, proporcionou ao país a vantagem de impulsionar o mercado global. As empresas canadianas atualmente detêm a alavancagem no mercado global da canábis (Grand View Research, 2019).

Os operadores da indústria, conhecidos como Produtores Licenciados, operam simultaneamente nos mercados de uso médico e adulto e são responsáveis pelo cultivo da canábis até à sua distribuição. Atualmente, em ambos os mercados, são vendidos predominantemente folhas secas e extratos em óleo (PWc Canada, 2019).

Até Dezembro de 2018, a *Health Canada* emitiu 232 licenças (Health Canada, 2019b), entre cultivo, processamento e vendas, representando uma taxa de crescimento de 87,8% ano desde a introdução da indústria comercial em 2013 (PWc Canada, 2019). O número de pacientes com canábis medicinal no Canadá também cresceu rapidamente (18,3% por trimestre) desde o início, atingindo 342.103 pacientes em setembro de 2018 (Health Canada, 2018a). Esse crescimento coincide com um aumento trimestral constante, embora mais lento, de 8,7% nas vendas da canábis medicinal (em volume) no setor, do primeiro trimestre de 2016 ao segundo trimestre de 2018 (PWc Canada, 2019).

Estima-se que o mercado total da canábis no Canadá, incluindo produtos recreativos e médicos (ilegais e legais), deve gerar até 7,17 biliões US\$ em vendas totais em 2019, esperando-se que as vendas legais contribuam com mais da metade desse total até 4,34 biliões US\$ no primeiro ano (Deloitte, 2018). Atualmente, os preços praticados no mercado canadano são em média 6.94 C\$ por grama (Health Canada, 2019c).

De abril de 2017 a setembro de 2018, houve um aumento de 96% nos pacientes a consumir canábis medicinal motivado, em grande parte, pelo enorme aumento de prescrições médicas (mais de 6 vezes que anteriormente), na utilização o da canábis a pacientes no mesmo período. Em setembro de 2018, o número total de médicos que já forneceram autorização da canábis medicinal para um paciente chegou a 18.086, com médicos a autorizar uma média de 2,1 gramas/dia por paciente desde janeiro de 2018. Provavelmente, o crescimento do número de médicos autorizados é impulsionado pelo aumento do conhecimento médico, pelo conforto do processo e pela procura crescente de pacientes que procuram canábis medicinal como uma potencial alternativa aos medicamentos tradicionais (PWc Canada, 2019).

Prevê-se que a canábis medicinal gere 0,77 bilhão US\$ a 1,79 bilhão US\$ em vendas, com o mercado ilegal a contribuir com mais de 0,51 bilhão US\$ a 1,04 bilhão US\$. Eliminar o mercado ilegal é um dos objetivos da legalização. É encorajador, portanto, observar que os atuais consumidores da canábis devem transferir quase dois terços (63%) de suas compras para os canais legais, seja por meio de varejistas tradicionais ou canais online (Figura 19) (Deloitte, 2018).

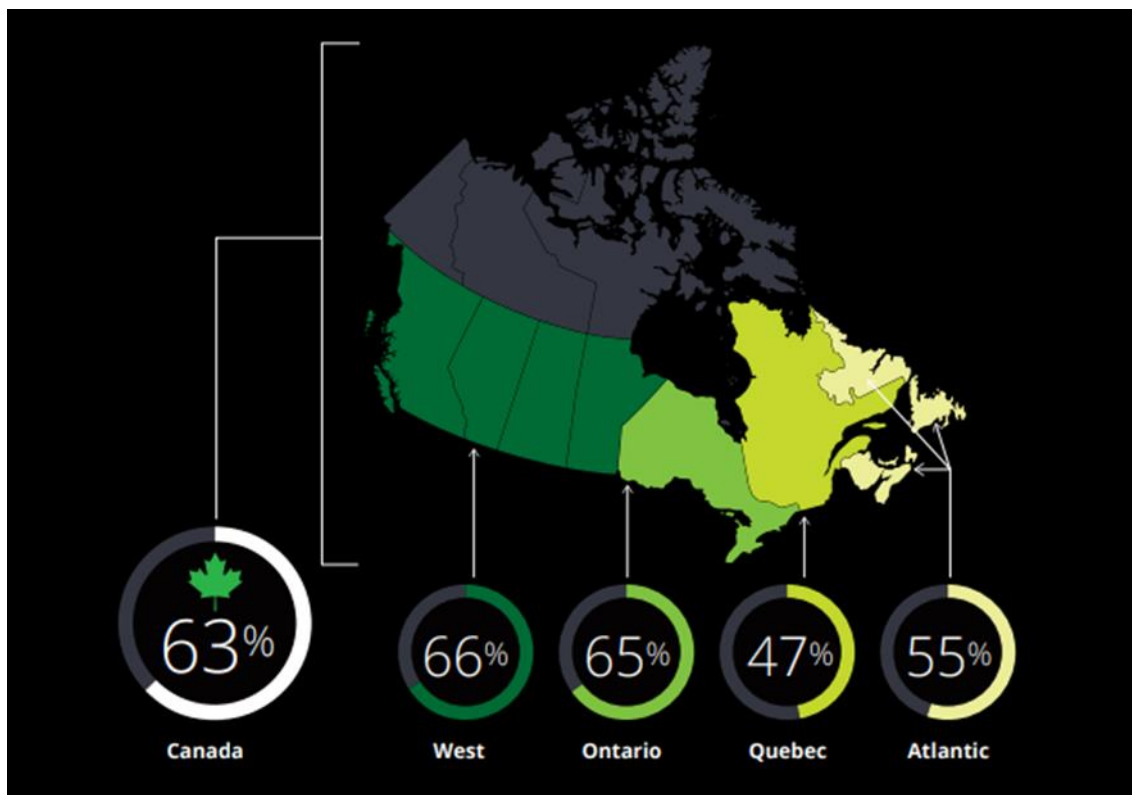


Figura 19 - Proporção de produtos da canábis que provavelmente serão comprados por canais legais (Deloitte, 2018).

Esta crescente procura levou à abertura do mercado da canábis recreativo do Canadá em outubro de 2018, que teve vendas abaixo do esperado em relação às expectativas anuais devido à escassez de suprimentos, delimitações regulamentares e restrições de marketing. Com a adição esperada de comestíveis à oferta de tipos de produtos legais em meados de dezembro de 2019, o crescimento acelerará no curto prazo. No entanto, as perspectivas de longo prazo no país podem ser limitadas em comparação com os EUA, devido ao tamanho relativamente pequeno da população canadense e à probabilidade de contínuas restrições de marketing e rígidas regulamentações comerciais (THCX, 2019). A legalização no Canadá deixa grande parte da restrição às suas províncias, que podem decidir por si próprias se permitirão a produção ou venda no seu território (Subritzky et al., 2016) (Carlini et al., 2017) (Health Canada, 2019a). Até agora, as áreas urbanas densamente povoadas de Ontário e Québec foram mal servidas pelas operações de varejo. As estimativas colocam a densidade de lojas de varejo no Canadá num décimo do nível *per capita* do Colorado, existindo espaço considerável para crescimento no mercado, à medida que mais dispensários abrem para atender à grande procura dos consumidores (THCX, 2019).

Os gastos de 47,3 bilhões US\$ na América do Norte são suportados pelo novo cenário arrojado criado pela legalização nacional da canábis recreativa do Canadá. Espera-se que apenas as vendas legais no Canadá em 2019 totalizem 4,34 bilhões US\$ e a sua projeção cresça para 5,6 bilhões US\$ até 2021, demonstrando um CAGR de 14%. A Figura 20 é uma indicação do potencial de crescimento do continente, usando um CAGR médio de 10 anos. (OurCrowd, 2019).

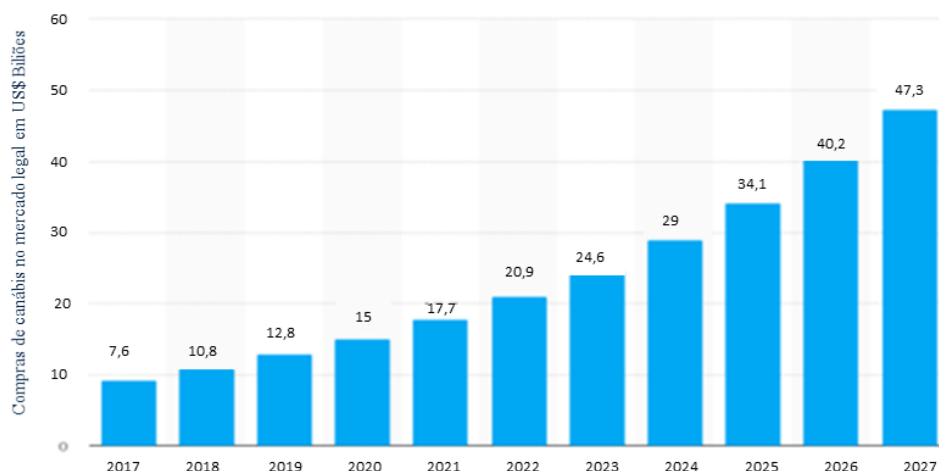


Figura 20 - Representação gráfica do potencial de crescimento do Canadá, usando um CAGR médio de 10 anos (Adaptado de: OurCrowd, 2019)

3.2.1. Medicamentos aprovados

Desde abril de 2014, os médicos podem assinar um documento médico que autoriza ao paciente o acesso de uma quantidade especificada da planta da canábis seca, que os pacientes podem adquirir através de um produtor licenciado. No entanto, a canábis à base de plantas não é autorizada como medicamento e, portanto, não está disponível em farmácias. A canábis pode ser administrada para qualquer condição, sem provar a falha de tratamentos anteriores (Abuhasira et al., 2018).

Além dos médicos, os enfermeiros também podem autorizar os pacientes a receber canábis medicinal. Num ambiente hospitalar, a pessoa responsável pelo hospital pode permitir que o óleo de maconha ou canábis fresco ou seco seja administrado a um paciente ou, vendido ou fornecido ao paciente ou ao indivíduo responsável pelo paciente (Abuhasira et al., 2018).

Atualmente existem 2 medicamentos canabinóides de prescrição médica disponíveis no Canadá para uso terapêutico: nabilona (Cesamet[®]), um agonista do receptor canabinóide CB1, e nabiximol (Sativex[®]), um extrato que contém Δ^9 -THC e CBD (Health Canada, 2019d). O Cesamet[®] é um medicamento sob a forma de cápsulas que está disponível no Canadá desde 1982 e tem uma indicação aprovada pela Health Canada para o tratamento de náuseas e vômitos graves induzidos por quimioterapia (Health Canada, 2019d). O nabiximol é uma solução para nebulização bucal que entrou no mercado canadense em 2005 como tratamento adjuvante na espasticidade ou dor neuropática em pacientes adultos com esclerose múltipla e dor intratável por cancro (Health Canada, 2019d).

O dronabinol é outro medicamento canabinóide que esteve disponível no Canadá (31 de dezembro de 1994 a 24 de fevereiro de 2012) aprovado para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e perda de peso associados à anorexia provocada pela SIDA (Health Canada, 2019d). O dronabinol foi retirado do mercado canadense pelo fabricante em fevereiro de 2012, porém não por razões de segurança (Abuhasira et al., 2018).

Embora estes agentes tenham aprovado indicações para condições muito específicas, são também usados para várias indicações *off label*, como fibromialgia, artrite, epilepsia e distúrbios de ansiedade (Health Canada, 2019d).

3.3. Mercado na Europa

De acordo com o Relatório Europeu sobre Drogas (2019) a canábis permanece a droga ilícita mais consumida na Europa. A prevalência do consumo da canábis na Europa permanece elevada em termos históricos, e recentemente foram observados aumentos em certos Estados-Membros da EU (OEDT, 2019). A Tabela 8 demonstra os dados populacionais por país da EU e a respetiva previsão para 2028.

Tabela 8- Dados da população da UE e previsão do mercado europeu em 2028 (Prohibition Partners, 2019).

País	PIB (€)	População (M)	nº de utilizadores da canábis	Previsão do mercado 2028 (B €)	
				canábis medicinal	canábis recreativo
Alemanha	3,1x10 ¹²	82,2	3,3	7,7	8,5
Áustria	354x10 ⁹	8,8	0,4	0,7	0,8
Bélgica	419 x10 ⁹	11,4	0,3	0,7	0,8
Croácia	46,6 x10 ⁹	4,1	0,2	0,3	0,4
Dinamarca	276 x10 ⁹	5,8	0,3	1,1	0,9
Eslováquia	81,4 x10 ⁹	5,4	0,4	0,4	0,9
Eslovénia	41,5 x10 ⁹	2,1	0,1	0,1	0,1
Espanha	1,1x10 ¹²	46,6	2,8	3	5,3
Estónia	22 x10 ⁹	1,3	0,1	0,3	0,3
Finlândia	214 x10 ⁹	5,5	0,2	1,1	1,2
França	2,2x10 ¹²	67,4	4,7	9,5	9,7
Grécia	170,2x10 ⁹	10,7	0,1	0,9	1
Holanda	702,3x10 ⁹	17,2	0,9	3,1	3,4
Irlanda	284x10 ⁹	4,9	0,2	1,1	1,2
Itália	1,6x10 ¹²	60,5	3,5	7,5	8,2
Letónia	25,7x10 ⁹	1,9	0,05	0,1	1,1
Lituânia	40,1x10 ⁹	2,8	0,04	0,1	0,05
Luxemburgo	53x10 ⁹	0,57	0,02	0,07	0,05
Malta	10,7x10 ⁹	0,5	0,02	0,01	0,052
Polónia	445,8x10 ⁹	37,9	1,9	2	2,2
Portugal	184,9x10 ⁹	10,3	0,2	0,5	0,6
República Checa	183,4x10 ⁹	10,6	0,8	1,3	1,2
Roménia	180x10 ⁹	19,5	0,3	0,9	1
Suécia	457,3x10 ⁹	10,1	0,2	0,5	0,6
Turquia	123x10 ⁹	81,9	0,2	1	1,52
UK	2,23x10 ¹²	66,4	2,5	8,8	9,6
Total		576,37	23,73	52,78	60,672

A canábis herbácea («marijuana») e a resina da canábis («haxixe») são os dois principais produtos da canábis comercializados no mercado europeu, enquanto o óleo da canábis é comparativamente raro. Os produtos da canábis representam a maior percentagem (38%) do mercado retalhista de drogas ilícitas na UE, com um valor mínimo estimado de 9,3 mil milhões de euros (com margem provável entre os 8,4 mil milhões de euros e os 12,9 mil milhões de euros) (OEDT, 2018).

A tendência relativa à regulamentação do canábis está a modificar-se na Europa e em todo o mundo e, embora entidades globais como as ONU e a Organização Mundial da Saúde (OMS) tenham mantido uma postura estritamente anti-canábis ao longo de décadas, a comunidade internacional parece estar entusiasmada diante da perspectiva de mercados legais e regulamentados da canábis (THCX, 2019).

No início de 2019, a OMS recomendou formalmente que a canábis fosse remarcada para uma categoria menos estritamente regulamentada e que o CBD fosse completamente removido do controlo internacional (THCX, 2019).

O mercado legal da canábis da UE está prestes a crescer rapidamente, especialmente quando as regulamentações de apoio ao nível do continente (ou globais) estiverem em vigor, o que parece ser iminente. Os produtos CBD foram rotulados como “novos alimentos” e são mais rigorosamente regulamentados do que nos EUA (THCX, 2019).

As novas regulamentações, uma vez estabelecidas, abrirão o caminho para um mercado da canábis medicinal estável e escalável em toda a região, estimando um elevado crescimento para nos próximos anos. Para 2019 prevê-se que as vendas da canábis cheguem aos 700 milhões US\$, mas com a Europa a abrir gradualmente o mercado, em 2023 estima-se que as vendas possam atingir os 7.9 biliões US\$ (THCX, 2019). Adicionalmente, se nos próximo 10 anos todos os mercados Europeus estivessem legalizados, a Prohibition Partners (2018) prevê que o mercado legal da canábis seja de 115.7 biliões €.

Na figura 21 é possível observar-se que a tendência é de ambos os mercados crescerem. Esperando-se que em 2023 o mercado medicinal atinja mais de 3 biliões US\$ e o recreativo 4.5 biliões US\$ (THCX, 2019).

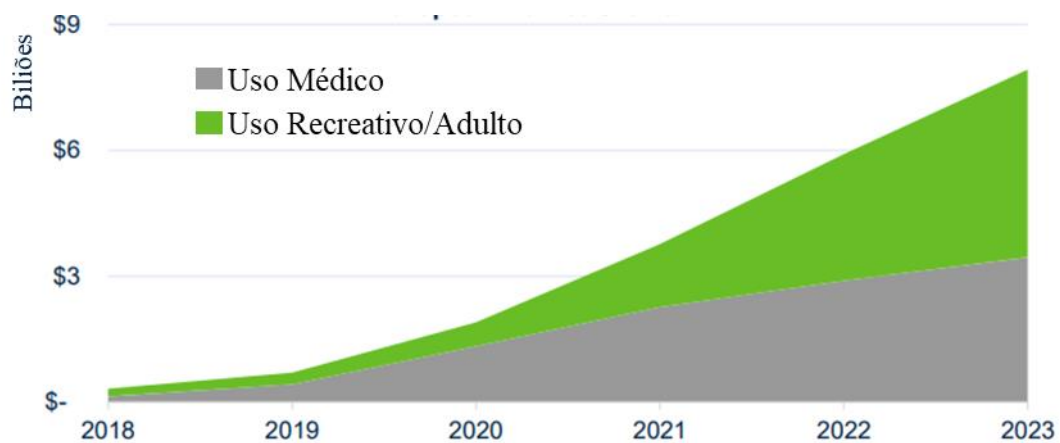


Figura 21- Representação gráfica da previsão do crescimento do canábis no mercado europeu (bilhões US\$) (Adaptado de: THCX, 2019).

3.4. Medicamentos aprovados

O rimonabat (Acomplia[®]) foi o primeiro bloqueador seletivo de recetores CB1 a ser autorizado na UE pela EMA em 2006. Embora a FDA nunca o tenha aprovado este medicamento desenvolvido pela Sanofi-aventis, ele esteve comercializado em 55 países e a sua indicação terapêutica foi aprovada para o tratamento da obesidade como complemento da dieta e exercício para o tratamento de pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) ou acima do peso pacientes ($IMC > 27 \text{ kg} / \text{m}^2$) com fatores de risco associados, como diabetes tipo 2 ou dislipidemia (EMA, 2008). No entanto em 2008 foi suspenso e posteriormente em 2009 retirado devido estar associado a um aumento do risco de depressão e ansiedade (Fonseca et al., 2013) (EMA, 2016) (Papaseit et al., 2018).

Em 2006 as suas vendas líquidas atingiram 31 milhões €, em 2007 totalizaram 79 milhões €, e em 2008 no quarto trimestre quando o medicamento foi retirado totalizaram 72 milhões € (Sanofi-aventis, 2007) (Sanofi-aventis, 2008).

Em 2006 a preparação natural de extrato da canábis nabiximols (Sativex[®]) foi aprovada pela EMA. Esta aprovação permitiu a sua entrada no mercado da UE (EMA, 2016) (Papaseit et al., 2018). Este medicamento foi colocado no mercado pela GW Pharma e contém partes subsequentes de CBD e THC (substâncias ativas purificadas da canábis) para tratar a espasticidade relacionada à esclerose múltipla e dores intratáveis associadas com o cancro (EMA, 2016) (Papaseit et al., 2018).

Em 2010, a EMA decidiu renunciar o Marinol[®] (dronabinol) em todas as faixas etárias para todas as condições/indicações, no entanto o dronabinol pode ser encontrado na Europa em algumas situações: motivos de compaixão (Dinamarca, Noruega), prescrito e importado em casos excepcionais (Irlanda, Espanha, Croácia), devido a uma autorização temporária (França), devido a uma permissão especial (Suíça, Eslovénia) ou em preparações magistrais (Alemanha, Áustria) (EMA, 2010) (EMCDDA, 2018).

O Cesamet[®] (nabilone) não possuiu, atualmente, uma autorização de comercialização tal como o Marinol[®], mas em vários países está disponível mesmo sem autorização formal de comercialização. Muitos sistemas regulamentares farmacêuticos incluem esquemas que permitem aos pacientes o acesso a medicamentos não aprovados sob supervisão médica. São exemplos de alguns países a Dinamarca e a Noruega (motivos de compaixão), a Irlanda e a Espanha (prescritos e importados em casos excepcionais), a

França (autorizações temporárias), a Polónia, a Eslovénia, e o Reino Unido (licença especial), e a Alemanha e Áustria (preparações magistrais) (EMCDDA, 2018).

Mais recentemente o Epidiolex[®] recebeu a designação de um medicamento órfão pelo FDA em 2013 e pela EMA em 2014, para o tratamento de pacientes com epilepsia infantil (Leo et al., 2016), como Síndrome de Dravet (Porter & Jacobson, 2013) e Síndrome de Lennox-Gastaut (Laux et al., 2019). A designação como medicamento órfão permite o desenvolvimento de estudos clínicos e, paralelamente, a sua prescrição para pacientes afetados por essas doenças (EMA, 2016).

Atualmente, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) em julho de 2019, deu um parecer positivo recomendando que fosse concedido uma autorização de comercialização para o medicamento Epidyolex[®] (substância ativa: canabidiol). Agora a *GW Pharma* aguarda pela revisão da EMA para determinar se a designação órfã pode ser mantida (EMA, 2016).

Até 2018 nenhum pedido realizado à entidade reguladora europeia (EMA) para provação da comercialização de um medicamento derivado da canábis ou à base de canabinóides na UE foi concedido após avaliação (Abuhasira et al., 2018).

As únicas decisões autorizadas pela EMA em relação à canábis e seus produtos incluem doenças raras (órfãs) e planos de investigação pediátrica. A designação de doenças raras permite que as empresas farmacêuticas beneficiem de incentivos da UE para desenvolver um medicamento para uma doença rara. Isso inclui taxas reduzidas e proteção contra a concorrência quando o medicamento é colocado no mercado. No entanto, muitos países europeus autorizaram o uso de alguns medicamentos à base de canabinóides, pela via não centralizada (Abuhasira et al., 2018) (EMA, 2016).

3.5. Mercado de Israel

Israel é líder mundial em termos de pesquisa da canábis com um dos ambientes regulamentares mais avançados do mundo (Integritas, 2017) (Marijuana Bisness Daily, 2019).

Desde 1964, têm sido realizados estudos clínicos cruciais em Israel que conduziram a inúmeras descobertas, tornando-o como o pioneiro na pesquisa e desenvolvimento da canábis medicinal usada para tratamento do cancro, epilepsia, stress pós-traumático, entre outras condições. A sua experiência em tecnologias agrícolas avançadas, pesquisas sobre o efeito da canábis no corpo humano e a sua veiculação como fármaco são fatores determinantes que dão a Israel um potencial único para liderar a área da canábis medicinal com uma das taxas mais elevadas de pacientes com licenças da canábis medicinal *per capita* do mundo, mais de 46.000 pacientes para aproximadamente 8.6 milhões de pessoas (Integritas, 2017) (Prohibition Partners, 2019) (IATI, 2019) (Marijuana Bisness Daily, 2019) (Countrymeters, 2019).

Para além destes fatores, a existência de condições regulamentares favoráveis posicionam Israel como um dos únicos países do mundo onde os canabinóides podem ser testados em seres humanos em ensaios clínicos (além da Austrália e do Canadá) (IATI, 2019). Esta vantagem competitiva levou muitas empresas dos EUA a fazerem parcerias com empresas israelitas da canábis medicinal (Nacional Cannabis Industry Association, 2018) para a realização de ensaios clínicos da fase 1 e 2 com muito menos obstáculos burocráticos, inclusivamente existem vários hospitais aprovados para ensaios clínicos pela FDA em Israel (Integritas, 2017) (Nacional Cannabis Industry Association, 2018). Assim, em 2017, houve mais de 110 ensaios clínicos com canábis em Israel, mais do que os EUA ou qualquer outra nação (Nacional Cannabis Industry Association, 2018).

De acordo com Saul Kaye, fundador da *iCAN*, uma empresa israelita de pesquisa e desenvolvimento da canábis, mais de 250 milhões US\$ foram investidos em empresas israelitas da canábis em 2016, com metade desse capital vindo da América do Norte, onde mais de 50 empresas americanas estabeleceram operações em Israel e planeiam aumentar o investimento financeiro para 1 bilião US\$ nos próximos anos (Nacional Cannabis Industry Association, 2018).

Nos próximos anos, há também um outro fator que permitirá a Israel criar uma vantagem competitiva significativa e dominar o mercado de exportação da canábis medicinal num futuro próximo. Israel é um país que consegue realizar todas as quatro etapas de produção de um medicamento à base da canábis: o cultivo, a extração, o encapsulamento e fornecimento/distribuição (Integritas, 2017).

Este fator é fundamental para um crescimento vertiginoso no número de empresas que desenvolvem tecnologias em outras áreas de atividade relacionadas à canábis, como tecnologias de fornecimento ao consumidor (vaporizadores, bebidas etc.), tecnologias de apoio para a agricultura, empresas de dados biológicos (como a *NRGene*) e dispositivos (como a *Syqe Medical*). Hoje, existem mais de 100 empresas a operar em Israel, destas, quase 20, são negociadas publicamente no mercado bolsista, em todos os subsectores. Este número deverá continuar a aumentar e será um dos motores de crescimento da indústria de *Life Science* em Israel. A figura 22 ilustra algumas *Starups* relacionadas (IATI, 2019) (Marijuana Business Daily, 2019) (Talião Green, 2019).



Figura 22 - Diagrama de *startups* do canábis medicinal em Israel (Adaptado de: Talião Green, 2019).

A *Syqe Medical* efetuou o lançamento do primeiro inalador da canábis (*Syqe Inhaler*) em junho de 2019 após aprovação de metadose farmacêutica em Israel, capacitando os médicos para a prescrição de dosagens precisas que atendem aos padrões farmacêuticos (Figura 23). Durante o lançamento a Teva, uma das maiores empresas farmacêuticas do

mundo, fez um acordo para distribuição dos inaladores da canábis em Israel, tornando-se este acordo o primeiro acordo de distribuição para um produto à base da canábis de uma grande empresa farmacêutica (Integritas, 2017) (Allen & Overy, 2019) (Small, 2019).



Figura 23 - Dispositivo inalador da canábis (Skqe Medical, n.d.)

Um desenvolvimento importante para o mundo em termos de fornecimento de produtos da canábis foi a aprovação de leis em Israel, em Janeiro de 2019, para permitir a exportação de produtos processados e acabados da canábis medicinal, sem estabelecer quotas (FreshLeaf Analytics, 2019) (IATI, 2019). Para que um produtor possa exportar produtos da canábis, deve ser aprovado pelo Ministério da Saúde de Israel, pelo Departamento de Polícia de Israel, possuir certificações *Good Manufacturing Practice* (GMP) e *Good Storage Practice* (GSP) e as aprovações de importação necessárias aplicáveis do país de destino (Integritas, 2017) (IATI, 2019).

Um dos componentes cruciais para o sucesso da produtividade será a capacidade do produtor desenvolver com eficiência um produto consistente e de alta qualidade com a utilização de poucos recursos. Em resposta ao clima desértico de Israel, o país desenvolveu a tecnologia mais avançada do mundo para irrigação por gotejamento e técnicas agrícolas inovadoras. Para além disso, as suas técnicas agrícolas inovadoras reduzem o consumo de energia e o clima ensolarado é ideal para estufas externas, proporcionando ganhos significativos de quota de mercado (Integritas, 2017) (IATI, 2019).

O verdadeiro potencial do mercado legal da canábis de Israel reside na exportação. As leis de cultivo de Israel permitem que o país possa produzir legalmente muito mais canábis medicinal do que as prescrições emitidas (Integritas, 2017) (Prohibition Partners,

2019). Como resultado, espera-se um aumento no preço da canábis medicinal, para se alinhar com os preços padrão globais. Atualmente, é praticado um preço mais baixo exigido pelo governo, aproximadamente € 80 por pessoa por mês, independentemente do volume. No entanto, isto é visto como uma situação temporária, pois os restantes custos adicionais espera-se que sejam cobertos pelos seguros de saúde (Prohibition Partners, 2019).

Esta possibilidade de exportação contribuiu para a atração de mais investimentos estrangeiros. Em Junho de 2019, por exemplo, a Nabix Holdings, sediada na Colúmbia Britânica - uma empresa de investimentos focada em canábis - concordou em comprar uma participação de 49% na Cannova Medical, uma empresa israelita de biotecnologia da canábis. A empresa canadense concordou em pagar 1 milhão US\$ e emitir Cannova 5,9 milhões US\$ de ações ordinárias da Nabix. O governo israelita permite investimentos estrangeiros nas empresas da canábis do país, embora participações de mais de 5% exijam aprovação regulatória (Integritas, 2017) (Marijuana Business Daily, 2019) .

Neste momento, estes são os dados de mercado de Israel (Marijuana Business Daily, 2019):

- 46.000 pacientes registados;
- 8 produtores licenciados da canábis medicinal para o fornecimento das farmácias, sendo que em 2019 este número poderá aumentar até 40 devido à expectativa de modificação das condições das exportações (Prohibition Partners, 2019) ;
- 50 produtores comercializam o cultivo da canábis para pesquisa;
- Quase 600 pequenos agricultores solicitaram licenças de cultivo, embora não esteja claro quantos foram aprovados;
- 4 tipos de produtos da canábis medicinal disponíveis no mercado: flor, óleos, comprimidos e pomadas.

Ao longo de 2019 será implementado continuamente o 'Livro Verde' (Diretrizes Oficiais da canábis do Ministério da Saúde de Israel para a Reforma da medicalização) pela unidade israelense da canábis medicinal. Este livro contém as diretrizes que detalham os padrões e requisitos de cada elo da cadeia de suprimentos de produtos da canábis e tem como objetivo definir procedimentos de produção, venda e tratamento do canábis

medicinal que atendam a padrões rigorosos, destinados a garantir que o produto e seu uso sejam padronizados. De acordo com as novas diretrizes, cada elo da cadeia de suprimentos de produtos da canábis deve atender ao mais alto nível de qualidade nos novos padrões oficiais de classe médica, como IMC-GAP (cultivo), IMC-GMP (produção), IMC-GSP (segurança) IMC-GDP (para distribuição) e IMC-GCP (para tratamento clínico correto), todos listados no manual (Prohibition Partners, 2019).

Para além da implementação deste manual, existirá um aumento no número de médicos prescritores, juntamente com um incremento nas condições aprovadas, o que fará aumentar o número de pacientes israelitas que recebem a canábis medicinal. Atualmente, existem 81 médicos prescritores da canábis medicinal em Israel (Prohibition Partners, 2019). Nas suas prescrições os médicos exigem doses muito precisas de cada canabinóide específico e precisam de uma dose consistente, um produto confiável. A principal oportunidade aqui é para a canábis geneticamente modificada. Este é um campo promissor e emergente, no qual os cientistas podem projetar uma planta da canábis com as medidas exatas de cada composto desejado e depois produzir centenas ou milhares de clones idênticos (Integritas, 2017).

3.6. Medicamentos canabinóides em desenvolvimento

Os canabinóides atualmente em *pipeline* para aprovação regulamentar são relativamente escassos e geralmente consistem em reformulações de CBD e/ou THC em vez de algo verdadeiramente novo ou inovador (Tabela 9), em geral o foco apresentado continua a ser a dor pois é uma das áreas em que a evidência da eficácia da canábis é mais forte (EDISON, 2019).

Tabela 9 - Estado dos canabinóides em desenvolvimento (Adaptado de: EDISON, 2019)

Empresa	Produto	Nome genérico	Fase	Indicação
Insys Therapeutics	Canabidiol	CBD	III	Epilepsia, síndrome de Prader-willi
Tilray	Canabidiol (cápsulas)	CBD	III	Ansiedade
Corbus	Lenabasum	Ácido ajulêmico	III	Esclerose sistêmica, dermatomiosite, lúpus, fibrose cística
Tetra Bio-Pharma	PPP005	CBD; Δ^9 -THC	II/III	Dor (cancro)
Zynerva	ZYN002	CBD	II/III	Síndrome do X frágil
Arena	APD371	Olorinab	II	Dor gastrointestinal
Therapix Biosciences	THX-110	Dronabinol; palmitoiletanol amida	II	Síndrome de Tourette, apneia obstrutiva do sono e dor
CMXTwenty	CMX-020	CMX-020	II	Dor
Tilray	canabidiol (vaporizado)	CBD; Δ^9 -THC	II	transtorno de stress pós-traumático
Tilray	TN-TC19LM	CBD; Δ^9 -THC	II	HIV
Tetra Bio-Pharma	PPP001	CBD; Δ^9 -THC	II	Dor (cancro)
GW Pharmaceuticals	GWP42006	Cannabidivarin	II	Epilepsia, autismo, síndrome de Rett
GW Pharmaceuticals	GWP42002	CBD; Δ^9 -THC	II	Glioblastoma
GW Pharmaceuticals	GWP42003	CBD	II	esquizofrenia, encefalopatia isquémica hipóxica neonatal
Kalytera Therapeutics	CBD	CBD	II	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (GvHD)
Botanix	BTX 1503	CBD	II	Acne
Botanix	BTX 1204	CBD	II	Dermatite atópica
Tilray	TN-TC11G	CBD; Δ^9 -THC	I/II	Glioblastoma
Intec Pharma	AP-CBD	CBD	I	Dor
Intec Pharma	AP-THC	Δ^9 -THC	I	Dor
Artelo Biosciences	ART27.13	ART27.13	I	Anorexia
Bird Rock Bio	Nimacimab	Nimacimab	I	Esteato-hepatite não alcoólica (NASH), doença renal diabética
Veritas Pharma	CTL-X	Não Divulgado	I	Dor aguda

4. Players da produção da canábis

4.1. Canopy Growth corp.

Esta empresa tem como visão ser a empresa número um da canábis no mundo, desde a inovação dos produtos e processos até à execução do mercado, com o compromisso de proporcionar aos consumidores da canábis medicinal e recreativo a melhor experiência possível (Canopy Growth corporation, n.d.-c).

Em Abril de 2014 tornou-se a primeira empresa da canábis na América do Norte a ser negociada publicamente. Em seguida, foi a primeira a completar um “acordo de compra” para diversificar as suas plataformas para incluir o cultivo em estufa e de interior, para adquirir uma grande concorrente e ser listado na Bolsa de Valores de Toronto (Canopy Growth corporation, n.d.-c).

Fora dos mercados, a *Tweed*, uma subsidiária da *Canopy Growth*, foi a primeira a introduzir o agora padrão conceito de *Compassionate Pricing* (Preços Compassivos) para tornar a canábis medicinal acessível aos pacientes, e apoiar o direito do paciente produzir canábis em casa e a vender a maior variedade de sementes no setor legal canadense. Para além disso, foram das primeiras empresas canadenses da canábis a oferecer credenciais Mainpro-M1 aos médicos canadenses de forma a estes terem programas de educação médica continuada sobre o tema e a prestarem assistência pessoal aos pacientes nos locais da *Tweed Main Street*. A *Tweed* também foi o primeiro produtor canadense a ser aprovado para exportar canábis seca para a Alemanha. Continuando na área da inovação, a *Canopy Growth* foi a primeira a estabelecer um relacionamento estratégico com um fornecedor de bebidas alcoólicas da Fortune 500 para trazer novos produtos interessantes para o mercado e celebrar acordos inovadores de fornecimento para vender canábis para adultos a governos provinciais em todo o país. Mais recentemente, em maio de 2018, foi a primeira empresa produtora da canábis a ser listada na Bolsa de Valores de Nova Iorque (Canopy Growth corporation, n.d.-c).

Para além do nível empresarial, a *Canopy Growth* está comprometida em ser um membro responsável da comunidade e indústria, onde quer que opere, investindo e liderando a criação de soluções para problemas relacionados com a canábis, garantindo a educação e o uso responsável deste produto com vários parceiros: *Canadian Drug Policy Coalition*,

Parent Action on Drugs, Canadian Students for Sensible Drug Policy, entre outros (Canopy Growth corporation, n.d.-a).

Através da Figura 24 podemos verificar que esta corporação encontra-se espalhada por vários continentes com vários parceiros estratégicos como a *Spectrum Therapeutics* (em todo o mundo) (Spectrum Therapeutics, n.d.), *Alcaliber* (Espanha) (Alcaliber, n.d.), *Tweed* (América do Norte e Central) (Tweed, n.d.), entre outros, para facilitar a produção da canábis medicinal (Canopy Growth corporation, n.d.-b).



Figura 24 - Distribuição da corporação mundialmente (Canopy Growth corporation, n.d.-b)

Em relação aos produtos comercializados, focam-se na produção de flores secas da canábis, óleos e concentrados a partir de produtos canabinóides, cápsulas de doses específicas da canábis (*Softgel*) e cânhamo (Canopy Growth corporation, n.d.-d).

A corporação tem registos de 3.1 biliões \$US em capitais, com operações em 12 países de 5 continentes e mais de 110 patentes, aplicações e proteções de tecnologias (Canopy Growth corporation, 2019).

4.2. Scotts Miracle-Gro Co.

A Scotts Miracle-Gro é uma empresa com mais de 150 anos na área do desenvolvimento e venda de sementes para os mercados nos EUA. Desde 1988 a Scotts adquiriu a Hyponex Corporation, o maior produtor e comerciante de produtos de cultivo orgânico nos EUA, conseguindo em 1992 a sua entrada na bolsa de nova Iorque NASDAQ. Em 1995 a Scotts adquiriu a Miracle-Gro juntando-se à marca líder nos EUA em jardinagem e ao nome líder em tratamento de relva. Mais tarde, em 1997 adquiriu uma participação majoritária do Emerald Green Lawn Service o que lhe permitiu estabelecer um novo serviço, o Scotts Lawn Service, em 1998. Também em 1998, conseguiu fortalecer o seu serviço varejista na importante região nordeste com a aquisição da empresa de produtos orgânicos EarthGro, Inc (Scotts Miracle-Gro Company, n.d.).

Em 2005 esta empresa foi renomeada, adquirindo o nome que tem hoje em dia, Scotts Miracle-Gro Company. Desde esse ano, a empresa adquiriu ainda a Tomcat em 2013, fundou uma subsidiária, a Hawthorne Gardening Company em 2014, para dar continuação à sua vertente hidropónica em nutrientes, meios de crescimento, ventilação e iluminação, e fez uma parceria com a Bonnie Plants em 2016. Mais recentemente, em 2018 fez a sua maior aquisição: a Sunlight Supply, um fabricante e distribuidor hidropónico de ponta (Scotts Miracle-Gro Company, n.d.). Até ao dia de hoje, a Scotts Miracle-Gro não vende canábis, mas vende tudo o que é necessário para cultivá-la, desde solos a nutrientes, iluminação, equipamentos *Heating, Ventilating and Air Conditioning* (HVAC) e tudo mais. (Scotts Miracle-Gro Company, 2019).

Apesar de não cultivar canábis, esta empresa ao longo dos anos adquiriu empresas essenciais para a fileira do negócio, como por exemplo Hawthorne Gardening Company. Neste momento, a Hawthorne Gardening Company é um dos maiores *players* do nicho hidropónico atingindo 344,9 milhões US\$ em vendas líquidas em 2018, um aumento de 20.1% em relação ao ano anterior (Scotts Miracle-Gro Company, 2018).

Segmentos emergentes como o da canábis podem ser uma mais valia para esta empresa, visto que a procura dos seus produtos está dependente do crescimento incerto destas indústrias (Scotts Miracle-Gro Company, 2018).

4.3. GW Pharmaceuticals

A GW Pharmaceuticals foi cofundada em 1998 no Reino Unido por dois empreendedores do sector da biotecnologia focados em descobrir, desenvolver e comercializar novas terapêuticas a partir de canabinóides. Após um ano da sua criação, a GW Pharmaceuticals deu início aos seus primeiros ensaios clínicos com formulações de canabinóides comercializando o primeiro medicamento de prescrição derivado de um canabinóide no mundo, Sativex[®] (nabiximols) (GW Pharmaceuticals, n.d.-a) (GW Pharmaceuticals, 2018b).

Hoje em dia a GW é a líder global no desenvolvimento de medicamentos à base de canabinóides e conta já com 2 medicamentos comercializados (Sativex[®] e Epidiolex[®]), para além de investigação e ensaios clínicos em áreas terapêuticas como a epilepsia, autismo, síndrome de Rett, glioma, encefalopatia hipóxico-isquémica neonatal, e esquizofrenia (GW Pharmaceuticals, n.d.-b) (EDISON, 2019).

Relativamente ao Sativex[®], no final de 2018 verificou-se um aumento de 1,6 milhão US\$ nas receitas de vendas para 10,1 milhões US\$ (GW Pharmaceuticals, 2018b)

O Epidiolex[®] foi lançado em novembro de 2018, até ao final do primeiro trimestre de 2019 este medicamento foi prescrito a mais de 7.600 pacientes fazendo com que as suas receitas tenham atingindo os 34.7 milhões de US\$ representando cerca de 89% do total do trimestre (GW Pharmaceuticals, 2019c).

4.4. Aurora Cannabis Inc.

A Aurora Cannabis Inc. é uma empresa líder em canábis, integrada numa sólida rede de subsidiárias e parcerias estratégicas (Aurora Cannabis Inc, n.d.-a). Atualmente, esta empresa conta com 17 subsidiárias e 11 parcerias que vão desde as infraestruturas, cultivo e extração, investigação e desenvolvimento, distribuição até ao *engagement* e marcas (Tabela 10) (Aurora Cannabis Inc, n.d.-b).

Tabela 10 - Rede de trabalho estratégica da Aurora Cannabis(Aurora Cannabis Inc, n.d.-b)

Rede estratégica	subsidiárias	Parceiras
Infraestruturas	Aurora Larssen Projects; H2 BioPharma	-
Cultivo e extração	Agropro UAB & Borela UAB; Aurora Portugal LDA; CanniMed Therapeutics Inc.; HotHouse Consulting Inc.; ICC Labs Inc.; MedReleaf Corp.; MED Colombia SAS; Peloton Pharmaceuticals; Whistler Medical Marijuana Corporation	EnWave Corporation
Investigação & desenvolvimento	Anandia Labs; BC Northern Lights; CanniMed Therapeutics Inc; Chemi Pharmaceutical Inc.; Hempo Food and Fiber Inc.; ICC Labs Inc.; MedReleaf Corp.	Capcium Inc.; CTT Pharmaceuticals; FloraFotonica Ltd.; Micron Waste Technologies
Distribuição	Aurora Deutschland; CanvasRx; ICC Labs Inc.; MedReleaf Corp.	Alcanna; Cann Group Limited; Radient Technologies Inc.
<i>Engagement & marcas</i>	CanniMed Therapeutics Inc; ICC Labs Inc.; MedReleaf Corp.; Whistler Medical Marijuana Corporation	Choom Holdings; Evio Beauty Group Ltd.; High Tide Inc.

Geograficamente esta empresa está ativa em 5 continentes e 25 países, e é líder na indústria da canábis medicinal tanto na Europa como na América Latina contando com 15 instalações de produção global, duas delas com certificação *Good Manufacturing Practice* (GMP) EU. Desde junho de 2016 até junho de 2019 estas empresas têm crescido acentuadamente a nível de produção acompanhando o aumento dos pacientes registados da canábis medicinal tendo atingido níveis de produção em 2019 equivalentes a 16 milhões de gramas de flores secas o que se traduziu em um CAGR de 333% (face a junho de 2016) com vendas líquidas em junho de 2019 a ascender aos 100 milhões C\$ (Aurora Cannabis, 2019).

4.5. Aphria Inc.

A Aphria Inc. foi fundada em 2013 no Canadá com a visão de produzir canábis de alta qualidade nas condições de cultivo mais naturais estando hoje presente em 10 países nos cinco continentes. Com foco na sustentabilidade, estufas modernas e operações de cultivo, instalações de processamento e distribuição e laboratórios de primeira classe, a Aphria Inc. é uma das principais empresas da canábis totalmente integradas do mundo (Aphria Inc., n.d.-b).

Atualmente, esta empresa conta com 30 subsidiárias, detendo 18 posições integrais (no Canadá, em Israel, na Itália, no Reino Unido, na Argentina e na Alemanha), 10 posições maioritárias (na Jamaica, em Malta, na Colômbia, na Dinamarca, no Canadá, em Itália, e em Portugal), 1 posição equitativa (África do Sul), e 1 posição minoritária (África do Sul) (Aphria Inc., 2019).

No seu portfólio apresentam tanto o segmento para consumo adulto como para consumo medicinal. Como marcas medicinais têm a *Aphria* e a *Broken Coast* que comercializam produtos com CBD, THC e THC&CBD em diferentes concentrações e formulações (cápsulas moles, sprays orais, óleos, flores) (Aphria Inc., n.d.-a) (Broken Coast, n.d.-b) (Aphria, n.d.). Relativamente às marcas para uso adulto o seu portefólio conta com as marcas Solei, Riff, Good Supply e Broken Coast estando projetado para atrair uma vasta variedade de consumidores pela qualidade, variedade e facilidade de acesso dos seus produtos (Aphria Inc., n.d.-a) (Solei, n.d.) (Riff, n.d.) (Good Supply, n.d.) (Broken Coast, n.d.-a).

Por fim, a empresa apresentou um crescimento considerável durante o período de Maio de 2018 até Maio de 2019, onde as receitas relacionadas com os seus produtos canabinóides dispararam de 36.917 milhares C\$ para 327.110 milhares C\$, sendo o principal responsável por este aumento da receita o continente Europeu onde as receitas com as operações de distribuição aumentaram de 299 milhares C\$ para 154.163 milhares C\$ (Aphria Inc., 2019).

5. Análise da canábis em Portugal

Em Portugal, a 1 de julho de 2001, a descriminalização do “consumo, aquisição e posse para uso pessoal de estupefacientes e substâncias psicotrópicas” (artigo 2º, nº 2 do Regime Jurídico do Consumo de Estupefacientes) entrou em vigor em pelo Decreto Lei (DL) nº 30/2000 de 29 de Novembro, sendo revisto a 30 de Novembro de 2011, DL n.º 114/2011 (Cabral, 2017).

Com a descriminalização, mas não despenalização, o consumo de drogas passou a ser encarado como um problema de saúde pública sendo permitida a posse de pequenas quantidades para consumo próprio sendo que as sanções penais foram substituídas por sanções civis (coimas) e programas de desvio (Carvalho, 2018).

O termo "uso pessoal" foi definido pelo DL nº 30/2000 de 29 de novembro como uma quantidade de estupefacientes ou substâncias psicotrópicas que não excede "a quantidade média que um usuário individual médio consome durante um período de 10 dias". O período de 10 dias rege junto com os valores de consumo diário máximo de um indivíduo a base teórica para o julgamento (Cabral, 2017).

Assim sendo, a posse da canábis é punida como contraordenação se não exceder os valores correspondentes a 10 doses diárias: 2,5g de erva (flor ou folha), ou 0,5g de haxixe (resina) ou 0,25g de óleo da canábis; acima desse valor é considerado tráfico de droga e como tal existem sanções penais (Portaria 94/96, de 26 de março) (Carvalho, 2018).

Mesmo com a descriminalização para uso pessoal, o tráfico de estupefacientes e substâncias psicotrópicas ainda é severamente punido de acordo com o “Regime Jurídico Aplicável ao Tráfico e Consumo de Estupefacientes e Substâncias Psicotrópicas” pelo DL nº 15/93, de 22 de janeiro o qual enquadra os termos e condições em que é permitida a sua utilização enquanto planta, substância ou preparação (Cabral, 2017).

A mudança mais dramática em Portugal após 2001 não foi a legislação propriamente dita, nem nenhuma mudança subsequente no comportamento em relação ao uso de drogas que se seguiu. Em vez disso, houve uma mudança nas práticas do sistema judicial em relação à imposição da lei criminal para o tráfico de drogas. Apesar de tal conduta permanecer criminal, iniciou-se um novo ciclo na área da política portuguesa em matéria de drogas e dependências (Laqueur, 2015).

De um modo mais geral, o estatuto de descriminalização de Portugal é congruente com a tendência europeia e global mais ampla em direção à adoção de leis que reduzem as coimas associadas ao uso de drogas (Laqueur, 2015). Ao contrário do que se receava na época, os consumos em Portugal não aumentaram quando comparados aos demais países da UE. Na realidade, Portugal tornou-se numa referência mundial pelo caráter inovador da legislação, pela redução dos processos judiciais, pelo impacto neutro nos padrões de consumo, mas sobretudo por assumir a questão das dependências como um problema de saúde individual e pública reforçando a visão emergente de que os problemas relacionados com as drogas devem ser tratados principalmente como uma preocupação de saúde pública e não como crime (Laqueur, 2015) (Baptista-leite & Ploeg, 2018).

Nos últimos anos, várias nações introduziram leis e programas específicos para permitir que os pacientes usem preparações da canábis para aliviar os sintomas de várias doenças graves e incapacitantes (Bifulco & Pisanti, 2015). Em Portugal, o processo legislativo foi atribulado mas acabou por ser estabelecido a 18 de julho de 2018 com a aprovação da Lei n.º 33/2018 pela Assembleia da República. Esta lei visa a utilização para fins medicinais em medicamentos e preparações à base desta planta, sendo complementada pelo decreto-lei n.º 8/2019 no que concerne à prescrição e dispensa em farmácia. Estando a sua prescrição reservada apenas quando os tratamentos convencionais com medicamentos autorizados não estão a produzir os efeitos esperados ou provocam efeitos adversos relevantes. Com esta legislação garante-se o controlo nas várias fases, desde o cultivo da planta, preparação e distribuição (Fonseca et al., 2019) (INFARMED IP, 2019a).

A Lei n.º 33/2018 de 18 de julho veio estabelecer o quadro legal para a utilização de preparações e substâncias à base da planta da canábis, para fins medicinais. Quanto às indicações terapêuticas consideradas apropriadas para os medicamentos, preparações e substâncias à base da planta canábis destinados a uso humano, estas são aprovadas pelo INFARMED, I.P. conforme estabelecido no Decreto-Lei n.º 8/2019 de 15 de janeiro (Fonseca et al., 2019) (INFARMED IP, 2019a). A colocação no mercado de preparações ou substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais em Portugal está sujeita a uma autorização de colocação no mercado pelo INFARMED, I.P. visto que os níveis atuais de evidência para a segurança e a eficácia da canábis medicinal não cumprem as disposições europeias no que respeita ao medicamento (Fonseca et al., 2019).

Para além do “canábis medicinal” («Medicamentos, preparações e substâncias à base da planta da canábis» as folhas e sumidades floridas ou frutificadas da planta, o óleo e outros extratos padronizados ou preparados extraídos ou conseguidos a partir da planta da canábis) descrito na Lei n.º 33/2018, em Portugal existe um medicamento com canabinóides, Sativex[®], aprovado pelo INFARMED desde 2012 (Fonseca et al., 2018).

O Sativex[®] é um nebulizador bucal que contém extratos padronizados da canábis (THC e CBD) genericamente chamados canabinóides. Este medicamento foi indicado pelo INFARMED IP na melhoria dos sintomas relacionados com a rigidez muscular (espasticidade) na esclerose múltipla, refratários a outros medicamentos de primeira linha (Fonseca et al., 2018). As Indicações terapêuticas para as quais a avaliação do INFARMED IP é válida são as seguintes (INFARMED IP, 2019b):

- Pacientes que apresentem espasticidade moderada a grave há pelo menos 12 meses, definida como uma pontuação do MS *spasticity* 0-10 NRS de pelo menos 4;
- Pacientes que estejam em tratamento com dois medicamentos (em simultâneo) anti espasticidade, incluindo baclofeno e/ou tizanidina oral, estáveis há pelo menos 3 meses, sem alívio adequado dos sintomas;
- Pacientes que sejam respondedores aos nabiximoles, definido como apresentando uma redução da espasticidade de 20% avaliada pela pontuação MS *spasticity* NRS 0-10 ao fim de 4 semanas de tratamento, baseada num registo diário ao longo de 6 dias consecutivos”.

Adicionalmente, e sempre que haja evidência clínica, este medicamento poderá ser utilizado em regime “*off-label*” quando a situação clínica for adequada. Relativamente ao uso de medicamentos não comercializados em Portugal, existem mecanismos legais que permitem o acesso destes em território nacional, nomeadamente através de Autorização de Utilização Especial (AUE) (Fonseca et al., 2018).

5.1. Entidade reguladora

Uma vez que Portugal é membro da União Europeia, a aprovação de medicamentos rege-se pelas normas e procedimentos que compõem o sistema europeu de regulamento (EMA, 2016). As autoridades reguladoras nacionais licenciam o uso de um medicamento baseado nos requisitos europeus para introdução no mercado, ou seja, quando houver boa evidência de que ele pode ser fabricado no nível exigido de qualidade e existem evidências de ensaios clínicos de que é seguro e eficaz quando usado no tratamento de pacientes com distúrbios médicos especificados (Santoso & Rêgo, 2008) (Osakwe, 2016).

Em Portugal, o Infarmed é a autoridade nacional pública responsável pelo controlo de ações legislativas em saúde baseadas na aprovação, comercialização e fiscalização de medicamentos e outros produtos de saúde. Tendo também a responsabilidade relativamente ao custo dos medicamentos, necessidade de comparticipação pelo Estado (Serviço Nacional de Saúde (SNS)) e regras de prescrição (Pereira & Vilares, 2014).

Após um medicamento ter sido licenciado pelas autoridades nacionais, a sua segurança é monitorizada através do sistema de farmacovigilância ou a nível europeu quando foi autorizado em mais de um Estado-Membro. Esta monitorização permite detetar eventos adversos graves inesperados que podem não ter sido detetados no período relativamente curto dos ensaios clínicos (realizados em populações de pacientes selecionadas) conduzido para obter autorização para uso médico (EMCDDA, 2018).

Portugal é notável pelo progresso alcançado desde que o parlamento votou para legalizar uma ampla variedade de medicamentos à base da canábis em junho de 2018. Todos os medicamentos serão licenciados pelo Infarmed, o principal órgão regulador do país, responsável por licenciar o cultivo de plantas com alto teor de THC na região centro de Portugal que se iniciou em 2017 (Prohibition Partners, 2019).

5.2. Uso medicinal

Até ao momento, o único medicamento canabinóide disponível no mercado aprovado pelo INFARMED é o Sativex[®] desde 2012, no entanto o óleo de CBD já é legal também em Portugal e pode ser utilizado como canábis medicinal de acordo com a legislação em vigor (Fonseca et al., 2018) (Prohibition Partners, 2019). De acordo com o Infarmed a avaliação da comparticipação já está concluída desde junho de 2019 incluindo-se no grupo dos analgésicos e antipiréticos (comparticipado pelo escalão C-37%) com indicação no tratamento de doentes com espasticidade moderada a grave devida a esclerose múltipla que cumpram cumulativamente os seguintes critérios: espasticidade moderada a grave há pelo menos 12 meses, definida como uma pontuação do MS spasticity 0-10 NRS de pelo menos 4; Estejam em tratamento com 2 medicamentos (em simultâneo) anti-espasticidade, incluindo baclofeno e/ou tizanidina oral, estáveis há pelo menos 3 meses, sem alívio adequado dos sintomas; Sejam respondedores aos nabiximoles, definido como apresentando uma redução da espasticidade de 20% avaliada pela pontuação MS spasticity NRS 0-10 ao fim de 4 semanas de tratamento, baseada num registo diário ao longo de 6 dias consecutivos (INFARMED IP., n.d.-d).

Relativamente ao uso de medicamentos não comercializados em Portugal, existem mecanismos legais que permitem o acesso destes em território nacional, nomeadamente através de AUE (Fonseca et al., 2018).

5.3. Uso recreativo

O uso recreativo ou adulto da canábis, ainda não é permitido em Portugal. Em junho de 2013, foi debatido no parlamento nacional um projeto de lei do Bloco de Esquerda, que visava legalizar o cultivo da canábis para uso pessoal e permitiria a posse de doses de 30 dias, o cultivo de 10 plantas e a criação de clubes para o consumo da canábis, com no máximo 300 membros (EMA, 2018). Mais tarde, em dezembro de 2018, Os projetos de lei do Bloco de Esquerda (BE) e do partido Pessoas-Animais-Natureza (PAN) – Projeto de Lei n.º 1050/XIII/4.^a (BE) e Projeto de Lei n.º 1062/XIII/4.^a (PAN) – propunham a legalização da canábis para consumo pessoal, não-medicinal, regulando os aspetos

relacionados com a produção, cultivo, comercialização, aquisição, detenção e consumo da planta ou derivados (Ordem dos Farmacêuticos, 2019).

Temos hoje, condições para discutir de forma séria e sustentada as propostas que visam legalizar o uso da canábis em Portugal. A postura governamental até aos dias de hoje resultou num mercado negro não regulamentado que detém o monopólio do cultivo e distribuição da canábis em todo o país, um mercado estimado em pelo menos 106 milhões de euros por ano (Baptista-leite & Ploeg, 2018) (Prohibition Partners, 2019).

5.4. Cultivo & produção

As entidades que pretendam exercer as atividades relacionadas com cultivo, fabrico, comércio por grosso, importação, exportação de preparações e substâncias à base da planta da canábis para fins medicinais, médico-veterinários e de investigação científica devem submeter o respetivo pedido de licenciamento (formulário e minutas (Anexo 1)) obrigatoriamente através do Portal Licenciamento+ (INFARMED IP, n.d.-a).

O Portal Licenciamento+ foi desenhado para facilitar, de uma forma eficiente, a submissão de pedidos de licenciamento / registo e consulta do respetivo estado, quanto a farmácias, distribuidores, autorizações de aquisição direta (hospitais, clínicas) e profissionais, possibilitando o acompanhamento, monitorização e interação por parte dos utilizadores e do INFARMED dos diversos processos de licenciamento. Este processo é simples, pressupõe o registo, o preenchimento dos dados e o pagamento de taxas após o deferimento do pedido de autorização (INFARMED IP, n.d.-a).

O despacho de autorização, revogação ou suspensão das atividades previstas têm um prazo de 60 dias para serem emitidas de acordo com o Artigo 43.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro.

As autorizações só são concedidas se fundamentadas nas necessidades do país sendo válidas por um ano e consideram-se renovadas por igual período, se o INFARMED nada disser até 90 dias antes do termo do prazo. Cada autorização específica só é válida para o período que for fixado no despacho, o qual não excederá um ano.

De acordo com o Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro o INFARMED comunica ao Instituto de Drogas e Toxicodependência, I. P. (IDT, IP.) as autorizações

concedidas para a prática de qualquer das atividades. Posteriormente, o IDT, IP, informa a Polícia Judiciária, a Polícia de Segurança Pública, a Guarda Nacional Republicana e a Direcção-Geral das Alfândegas e dos Impostos Especiais sobre o Consumo das autorizações concedidas, com indicação de qual ou quais destas autoridades são especialmente responsáveis pelo controlo das operações e em que termos.

Para obtenção de uma autorização para o cultivo da planta da Canábis para fins medicinais, é fundamental as boas práticas agrícolas e de colheita (*Good Agricultural and Collection Practice* (GACP)) publicadas pela EMA (INFARMED IP, n.d.-b).

Quanto à obtenção de uma autorização para o fabrico de medicamentos para uso humano e/ou medicamentos experimentais e/ou preparações e substâncias à base da planta canábis para fins medicinais, deve o requerente demonstrar que cumpre com as Boas Práticas de Fabrico de Medicamento de Uso Humano, e/ou com os requisitos das Boas práticas de fabrico de substâncias ativas (Regulamento Delegado –EU- nº 1252/2014 da Comissão de 28 de maio de 2014), avaliação que é efetuada em sede de inspeções regulares às instalações de fabrico (INFARMED IP, n.d.-b).

5.4.1. Regulamentação Agrária

No caso de preparações à base de plantas, a produção e o processamento primário da planta medicinal / substância à base de plantas influencia diretamente a qualidade da substancia ativa (HMPC, 2006).

Para uma maior uniformidade das práticas agrícolas, o *committee on herbal medicinal Products* (em nome da EMA) publicou a *guideline on good agricultural and collection practice* (GACP) *for starting materials of herbal origin* disponível no anexo 2. Nesta guideline constam as considerações que devem ser usadas como base para o estabelecimento de um sistema de garantia de qualidade adequado tais como: Garantia de Qualidade, Pessoal e Educação, Edifícios e Instalações, Equipamentos, Documentação, Sementes e Material de Propagação, Cultivo, Coleta, Colheita, Processamento Primário, Embalagem, Armazenamento e Distribuição.

5.5. Importação, exportação & comércio

A importação, a exportação, o trânsito, a introdução e a expedição de substâncias e preparações compreendidas só podem ser efetuados por entidades ou empresas autorizadas a cultivar, a fabricar, a manipular ou a comercializar por grosso essas substâncias ou preparações ou a utilizá-las para fins de ensino, terapêuticos ou de investigação científica. Esta autorização é concedida para cada operação e pode ser utilizada relativamente a quantidades inferiores às autorizadas (Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro).

Para obtenção de uma autorização de distribuição por grosso para medicamentos de uso humano e/ou preparações e substâncias à base da planta canábis para fins medicinais, deve o requerente demonstrar, conforme regulamento aprovado pelo Infarmed, através da Deliberação n.º 047/CD/2015, de 19 de março de 2015, que cumpre com as Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos de Uso Humano (Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (GDP) Guidelines), avaliação que é efetuada em sede de inspeções regulares às instalações do estabelecimento de distribuição (INFARMED IP, n.d.-b).

5.5.1. Produtores da canábis em Portugal

De acordo com os dados do portal Licenciamento + existem apenas 4 entidades aprovadas para cultivo da canábis em Portugal (Tabela 11). No entanto, muitas outras entidades ainda se encontram em processo de avaliação (INFARMED IP, n.d.-c)

Tabela 11 - Entidades autorizadas para Cultivo de Substâncias Controladas /Canábis em Portugal pelo INFARMED (adaptado de: INFARMED IP, n.d.-c).

Nome da entidade	Concelho	Freguesia
RPK Biopharma, Unipessoal, Lda.	Sintra	Rio de Mouro
Terra Verde, Lda.	Montijo	Afonsoeiro
Tilray Portugal, Unipessoal, Lda.	Cantanhede	Cantanhede
Sabores Púrpura, Lda.	Coimbra	Assafarge

5.5.1.1. RPK Biopharma, Unipessoal, Lda.

Subsidiária da Holigen, a RPK Biopharma, recebeu em julho de 2018 a primeira inspeção pelo INFARMED para fabrico e a sua aprovação em dezembro de 2018 inaugurando oficialmente a sua nova instalação em Sintra em janeiro de 2019. Por deliberação do INFARMED a 30 de janeiro de 2019 no Aviso n.º 3070/2019 foi concedida à sociedade RPK Biopharma, Lda., a autorização de cultivo, importação e exportação da planta canábis, para fins medicinais. Esta instalação deverá produzir 2,5 toneladas da canábis seco/ano, com capacidade de processamento adicional de 40 toneladas por ano (Holigen, 2019).

Adicionalmente, esta empresa anunciou em novembro de 2018 o seu investimento em Aljustrel (Alentejo), conseguindo em fevereiro de 2019 a sua licença de cultivo da canábis pelo INFARMED. A construção das instalações teve início em março de 2019 projeta-se que sejam uma das maiores instalações de cultivo da canábis medicinal ao ar livre do hemisfério norte com 65 hectares de terras de cultivo de baixo custo (RPK Biopharma, n.d.) (Holigen, 2019).

De acordo com uma entrevista dada ao Correio Alentejo (2018) o investimento em Aljustrel ronda os 40 milhões de euros e deverá demorar 1 ano até que seja concluída. Aldo Vidinha, diretor de operações da Holigen Portugal, avança ainda que esta “Será a maior instalação mundial em termos de capacidade de produção. Estamos a falar de mais de 70 hectares, com uma capacidade de produção anual de 700 toneladas”. Espera-se então que no segundo semestre de 2019 sejam cultivados 9 hectares da canábis e numa segunda fase de cultivo ao ar livre mais 65 hectares (projetados para a segunda metade de 2020). Adicionalmente, a RPK vai ainda ter mais três hectares de plantação em estufa.

5.5.1.2. Terra verde, Lda.

A Terra Verde foi fundada por David Yarkoni, um geneticista de renome mundial que é pioneiro na pesquisa e produção de plantas há mais de 30 anos (EMMAC, 2019). Sendo a primeira empresa a obter autorização para cultivo e exportação de *Cannabis sativa*. A 28 de Agosto de 2014 o INFARMED através do Ministério da Saúde publicou por despacho no Diário da República o Aviso n.º 10618/2014 (Diário da República n.º 183/2014, Série II de 2014-09-23) que veio a ser complementado pelo Aviso n.º 10887/2014 acrescentando a importação à sua atividade a 16 de setembro de 2014.

Em 2014 a GW Pharmaceuticals, líder mundial na produção de produtos à base de canabinóides, comprou uma participação minoritária na Terra Verde, mas depois de parar a produção, em 2018, saiu e entrou Ângelo Correia, um político do Partido Social Democrata, com uma participação de 40% na empresa (Câncio, 2019). Mais recentemente, a European Medical Cannabis Company em julho de 2019 adquiriu 100% da empresa terra verde (EMMAC, 2019).

A licença antiga é transmutada para a atual permitindo o cultivo de oito hectares em estufa e canábis ao ar livre. Sendo a sua colheita atual da canábis medicinal de alta qualidade e está de acordo com a GACP. A EMMAC é agora a maior empresa europeia da canábis verticalmente integrada e líder no setor. (Câncio, 2019) (EMMAC, 2019).

A Terra Verde foi integrada na cadeia de abastecimento da EMMAC, que até o momento compreende o cultivo, a extração e a fabricação do GACP de acordo com as Boas Práticas de Fabricação da UE (GMP) e os canais de distribuição licenciados para canábis medicinal no Reino Unido, Alemanha e Itália (EMMAC, 2019).

5.5.1.3. Sabores Púrpura, Lda.

A Sabores Púrpura é uma empresa sediada em Coimbra desde 2012 que detém 2 plantações em Tavira (Sousa, 2019). A sua jornada em Portugal teve início a 11 de Janeiro de 2019 com autorização para cultivo e importação da planta canábis para fins medicinais pelo Aviso n.º 1680/2019 publicado no Diário da República n.º 21/2019, Série II de 2019-01-30 por parte do INFARMED. Mais tarde, a 8 de fevereiro de 2019 adicionalmente foi lhe concedida autorização à exportação da planta canábis, para fins medicinais pelo Aviso n.º 4038/2019 publicado no Diário da República n.º 51/2019, Série II de 2019-03-13.

Esta empresa, tendo em conta as novas regulamentações de medicamentos à base da canábis, prevê um investimento global do projeto de cerca de 100 milhões de euros de acordo com as declarações dadas ao Jornal Económico em Abril deste ano (Sousa, 2019).

5.5.1.4. Tilray Portugal Unipessoal, Lda.

A Tilray é uma empresa global pioneira na pesquisa, cultivo, produção e distribuição da canábis medicinal e canabinóides, tendo sido a primeira a obter certificação de GMP pela EMA. Atualmente, a empresa abrange quatro continentes, contado com as suas subsidiárias na Austrália e Nova Zelândia (Tilray Australia Nova Zelândia Pty Ltd), Canadá (Tilray Canada Ltd), Alemanha (Tilray Deutschland GmbH) e Portugal (Tilray Portugal Unipessoal Lda.) (Tilray, n.d.).

Em 2017, a Tilray anunciou que o Campus da União Europeia estaria localizado em Portugal. Este campus é uma instalação de produção multifacetada com cultivo em ambiente interno, externo e com efeito de estufa, laboratórios de pesquisa e locais de processamento, embalagem e distribuição da canábis medicinal e produtos médicos derivados da canábis. Também serve como um centro de apoio aos esforços de pesquisa clínica e desenvolvimento de produtos da Tilray em toda a Europa (Tilray, 2019).

Em Portugal, a sociedade Tilray Portugal, Unipessoal, Lda., por despacho, foi autorizada para a atividade de cultivo, importação e exportação da espécie vegetal *Cannabis sativa* L., nos termos do disposto do Artigo 4.º do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, e do Artigo 6.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, este despacho mantém-se válido, para os devidos efeitos, até à presente data. No que se refere à publicação em Diário da República, conforme o disposto no artigo 4.º n.º 5 do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, a referida autorização ainda aguarda a respetiva publicação.

As boas condições climáticas, um ambiente regulamentar favorável, uma força de trabalho qualificada e baixos custos de produção levaram à primeira colheita bem-sucedida no início de 2019. Até ao momento, a Tilray investiu aproximadamente 20 milhões de euros na instalação, que totaliza quase 2,32 hectares com espaço para expansão. Atualmente, cerca de 100 pessoas estão empregadas na empresa, número que deverá duplicar até o final de 2019, com a produção aumentando e várias colheitas previstas. A capacidade de operação depende agora de autorização atual para o cultivo, importação e exportação da canábis por parte do INFARMED para a fabricação de produtos da canábis e certificação de Boas Práticas de Fabricação, ou GMP (Tilray, 2019).

6. Conclusão

Ao analisar o valor de mercado da indústria do canábis e a recente progressão legislativa favorável a nível mundial, prevê-se também um futuro promissor para o sector na Europa. Esta indústria está com uma expansão muito acentuada no mercado o que pode ser uma mais-valia. No entanto, ainda são necessárias novas regulamentações por toda a Europa que, uma vez estabelecidas, permitiriam um mercado mais estável e progressivo.

Inicialmente, a captação do mercado pela canábis medicinal teve muitos entraves devido à legislação existente. Esta tem vindo a ser alterada progressivamente, como por exemplo o Canadá e alguns estados dos EUA que adicionalmente permitem também o seu uso recreativo. A legalização da canábis recreativa veio impulsionar não só a procura de utilizadores recreativos, mas também a da canábis medicinal constatando-se nos países em que a canábis recreativa foi legalizada uma mudança dinâmica de consumidores a optar por canábis recreativa ao invés da medicinal devido à maior disponibilidade, variedade e preço.

Existem muitas barreiras a nível legislativo ainda, mas a canábis está a ganhar quota de mercado com o passar do tempo e uma maior aceitação. A expansão do mercado devido às oportunidades comerciais (produção, processamento, distribuição e venda) até aos dias de hoje já atraiu muitos investidores, empreendedores, startups e empresas para se tornarem os principais cultivadores, marcas e distribuidores da canábis, para além da distribuição por *players* globais pois não é todos os dias que se tem a oportunidade de participar nos estádios iniciais da criação de uma grande indústria global.

Em Portugal, os números parecem ser promissores. A 4th edição do The European Cannabis Report (2019), aponta para um mercado potencial de €1.100 milhões em 2028, vindo a maioria desse valor (600 milhões) do uso recreativo, mercado ainda por legalizar. A opção legislativa para o uso recreativo da canábis em Portugal, pode então captar mais consumidores para o comércio legal como foi o caso do Canadá. Um dos objetivos da legalização passa por eliminar o mercado ilegal (atualmente estimado em pelo menos €106 milhões/ano) (Prohibition Partners, 2019).

Relativamente ao mercado da canábis medicinal, este ainda é muito recente pois só foi aprovada a respetiva legislação em junho de 2018. No entanto, a 4th edição do The European Cannabis Report (2019), aponta para um mercado potencial de € 500 milhões

em 2028. Por outro lado, os medicamentos propriamente ditos, também estão a ganhar força no mercado com a aprovação de entidades como a EMA e a FDA, permitindo-lhes assim o acesso ao mercado.

Os grandes *players* mundiais., como é o caso da GW Pharmaceuticals, Aurora Cannabis Inc., Aphria Inc. entre outras, já estão a entrar no mercado português através de empresas subsidiárias garantindo assim o seu posicionamento estratégico. Estas empresas com capacidade de produção em grande escala estão a apostar neste mercado mas ainda está tudo numa fase inicial (Aurora Cannabis Inc, n.d.) (Aphria Inc., 2019) (Prohibition Partners, 2019).

As condições privilegiadas de Portugal (bom clima, horas de exposição solar, terrenos baratos, mão de obra qualificada e a preços competitivos, clareza na legislação) estão a atrair dezenas de interessados em tornar o País na porta de entrada para o mercado europeu da canábis medicinal, nomeadamente a Alemanha que é o maior mercado europeu atualmente (Coelho, 2019).

A tendência no mercado parece ser a da verticalização, desde o cultivo da planta à transformação dos componentes extraídos, obtendo-se produtos finais que possam ser vendidos em mercados (Coelho, 2019).

Nesta medida considero que o mercado da canábis medicinal vai crescer, mais rapidamente daqui em diante, isto porque a legislação está a sofrer alterações, tendo existido já propostas para a legalização também da canábis recreativa. Ao mesmo tempo grandes *players* do mercado global estão a investir em Portugal o que leva ao desenvolvimento da economia. No entanto, até agora apenas 4 empresas tiveram a aprovação do Infarmed para cultivo de substâncias controladas/canábis.

7. Bibliografia

- Abalo, E. (2019). Struck by the Potentials of Cannabusiness : Exploring the Relationship Between Neoliberal Ideology and Journalism in the Reporting on Legal Cannabis. *TripleC*, 17(1), 86–100. <https://doi.org/10.31269/triplec.v17i1.1070>
- Abuhasira, R., Shbiro, L., & Landschaft, Y. (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *European Journal of Internal Medicine*, 49, 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.001>
- Aizpurua-olaizola, O., Soydaner, U., Ekin, O., Schibano, D., Simsir, Y., Navarro, P., Etxebarria, N., & Usobiaga, A. (2016). Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Cannabis sativa Plants from Different Chemotypes. *Journal of Natural Products*, 79(2), 324–331. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00949>
- Alcaliber. (n.d.). A benchmark in the industry. Retrieved October 12, 2019, from <http://alcaliber.com/compania/>
- Allen & Overy. (2019). Cannabis Legal & Regulatory Update. Retrieved from <http://www.allenoverly.com/SiteCollectionDocuments/Cannabis Legal Regulatory Update April - June 2019.pdf>
- Amaducci, S., Scordia, D., Liu, F. H., Zhang, Q., Guo, H., Testa, G., & Cosentino, S. L. (2014). Key cultivation techniques for hemp in Europe and China. *Industrial Crops & Products*, (68), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.06.041>
- Amlung, M., Reed, D. D., Morris, V., Aston, E. R., Metrik, J., & MacKillop, J. (2018). Price elasticity of illegal versus legal cannabis: a behavioral economic substitutability analysis. *Addiction*, 114(1), 112–118. <https://doi.org/10.1111/add.14437>
- Aphria. (n.d.). Products. Retrieved October 13, 2019, from <https://aphria.ca/medical-marijuana-strains>
- Aphria Inc. (n.d.-a). Brands. Retrieved October 13, 2019, from <https://aphriainc.com/brands/>
- Aphria Inc. (n.d.-b). We are Aphria Inc. Retrieved October 13, 2019, from <https://aphriainc.com/about-us/>
- Aphria Inc. (2019). *2019 Annual Report: The Future is Bright*. Retrieved from <https://aphriainc.com/wp-content/uploads/2019/09/Aphria-Annual-Report-2019.pdf>
- Appendino, G., Chianese, G., & Taglialatela-Scafati, O. (2011). Cannabinoids : Occurrence and Medicinal Chemistry. *Current Medicinal Chemistry*, 18, 1085–1099. <https://doi.org/10.2174/092986711794940888>
- Ashton, C. H. (2001). *Pharmacology and effects of cannabis: a brief review*. *Pharmacology and effects of cannabis: a brief review*. 178, 101–106. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.2.101>

- Aurora Cannabis. (2019). *Aurora Investor presentation*. Retrieved from https://assets.ctfassets.net/rhxhcf3cql1g/2Gwuy8YWR8asANzlgicrGY/72fb3f27781ea5aaf1c20ad674f2cb5b/2019-09-12_-_Q4_Aurora_Investor_Presentation-Q4.pdf
- Aurora Cannabis Inc. (n.d.-a). About. Retrieved September 10, 2019, from <https://investor.auroramj.com/about-aurora/>
- Aurora Cannabis Inc. (n.d.-b). Strategic Network. Retrieved September 10, 2019, from <https://investor.auroramj.com/about-aurora/strategic-network/>
- Aviso nº 10618/2014 de 28 de agosto. Diário da República nº 183/2014— Série II. Lisboa: Ministério da Saúde - INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- Aviso nº 10887/2014 de 16 de setembro. Diário da República nº 188/2014— Série II. Lisboa: Ministério da Saúde - INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- Aviso nº 1680/2019 de 11 de janeiro. Diário da República nº 21/2019— Série II. Lisboa: Saúde - INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- Aviso nº 3070/2019 de 30 de janeiro. Diário da República nº 40/2019— Série II. Lisboa: Saúde - INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- Aviso nº 4038/2019 de 8 de fevereiro. Diário da República nº 51/2019— Série II. Lisboa: Saúde - INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
- Backer, B. De, Maebe, K., Verstraete, A. G., & Charlier, C. (2012). Evolution of the Content of THC and Other Major Cannabinoids in Drug-Type Cannabis Cuttings and Seedlings During Growth of Plants. *Journal of Forensic Sciences*, 57, 918–922. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2012.02068.x>
- Ballotta, D., & Sousa, G. F. (2005). Cannabis, uma substância sob controle permanente. *Toxicodependencias*, 11(1), 37–46.
- Baloyh, R. W. (2019). Promising New Treatments for Chronic Pain. *Sciatica and Chronic Pain*. Springer, Cham, 109–120. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-93904-9>
- Baptista-leite, R., & Ploeg, L. (2018). O Caminho para a Legalização Responsável e Segura do Uso de Cannabis em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, 31(2), 115–125.
- Barry, R. A., Hiilamo, H., & Glantz, S. A. (2014). Waiting for the Opportune Moment: The Tobacco Industry and Marijuana Legalization. *The Milbank Quarterly*, 92(2), 207–242. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12055>
- BDS analytics. (2019a). *Top Ten Cannabis Market Trends for 2019*. Retrieved from <https://bdsanalytics.com/wp-content/uploads/2019/01/BDS-Analytics-Top-10-Trends-2019.pdf>
- BDS analytics. (2019b). The CBD Effect: The Growth and Future of Legal Cannabis and Cannabinoids. Retrieved from https://bdsanalytics.com/wp-content/uploads/2019/04/BDS-Analytics_The-CBD-Effect_4-30

- Bewley-Taylor, D. R. (2012). *International drug control: Consensus fractured*. Cambridge University Press.
- Bewley-taylor, Dave, & Metaal, P. (2014). The Rise and Decline of Cannabis Prohibition. In *The history of cannabis in the UN drug control system and options for reform*. Amsterdam/Swansea: Global Drug Policy Observatory/Transnational Institute.
- Bewley-taylor, David, & Jelsma, M. (2012). International Journal of Drug Policy Regime change : Re-visiting the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs. *International Journal of Drug Policy*, 23(1), 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2011.08.003>
- Bifulco, M., & Pisanti, S. (2015). Medicinal use of cannabis in Europe. *Science & society*, 16(2), 130–132. <https://doi.org/10.15252/embr.201439742>
- Bogdanoski, T. (2010). Accommodating the medical use of marijuana: surveying the differing legal approaches in Australia, the United States and Canada. *Journal of Law and Medicine*, 17(4), 508–531.
- Bonnie, R. J., & Whitebread, C. H. (1974). *The marihuana conviction: A history of marihuana prohibition in the United States*. Charlottesville: University Press of Virginia.
- Borgelt, L. M., Franson, K. L., Nussbaum, A. M., & Wang, G. S. (2013). The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(2), 195–209. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(83\)90089-1](https://doi.org/10.1016/0278-5846(83)90089-1)
- Borille, B. T. (2016). *Caracterização química da planta cannabis sativa L. a partir de sementes apreendidas pela polícia federal no estado do rio grande do sul* (universidade federal do rio grande do sul faculdade de farmácia). Retrieved from <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/159507/001023496.pdf?s>
- Bouquié, R., Deslandes, G., Mazaré, H., Cogné, M., Mahé, J., Grégoire, M., & Jolliet, P. (2018). Cannabis and Anti-Cancer Drugs: Societal Usage and Expected Pharmacological Interactions - A Review. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 35(5), 462–484. <https://doi.org/10.1111/fcp.12373>
- Bown, D. T. (1998). The therapeutic potential for cannabis and its derivatives. In *In Cannabis* (pp. 201–250). CRC Press.
- Bramness, J. G., Dom, G., Gual, A., Mann, K., & Wurst, F. M. (2018). A Survey on the Medical Use of Cannabis in Europe : A Position Paper. *European Addiction Research*, 24, 201–205. <https://doi.org/10.1159/000492757>
- Broken Coast. (n.d.-a). everyone knows the history of BC bud we lived it. Retrieved October 13, 2019, from <https://www.brokencoast.com/>
- Broken Coast. (n.d.-b). WELCOME TO THE SHOP. Retrieved October 13, 2019, from <https://www.brokencoastrx.com/products#all>
- Bryant, A. R. (2017). Taxing marijuana: earmarking tax revenue from legalized marijuana. *Georgia State Law Review*, 33(3), 659–694.

- Cabral, T. S. (2017). The 15th anniversary of the Portuguese drug policy : Its history , its success and its future. *Independent Scientific Committee on Drugs*, 3. <https://doi.org/10.1177/2050324516683640>
- Câncio, F. (2019, March 25). Ângelo Correia entra no negócio da canábis. *Diário de Notícias*. Retrieved from <https://www.dn.pt/pais/angelo-correia-entra-no-negocio-da-canabis-10723271.html>
- Cannabis Growth Fund. (2019). *Investment Opportunities in the Growing Cannabis Industry*. Retrieved from <https://www.cannabisgrowthfunds.com/wp-content/uploads/pdf/cannabis-growth-fund-whitepaper.pdf>
- Canopy Growth corporation. (n.d.-a). Corporate Social Responsibility. Retrieved October 12, 2019, from <https://www.canopygrowth.com/about/corporate-social-responsibility/>
- Canopy Growth corporation. (n.d.-b). International Footprint. Retrieved October 12, 2019, from <https://www.canopygrowth.com/international-footprint/>
- Canopy Growth corporation. (n.d.-c). Our Vision. Retrieved October 12, 2019, from <https://www.canopygrowth.com/about/>
- Canopy Growth corporation. (n.d.-d). Products. Retrieved October 12, 2019, from <https://www.canopygrowth.com/products/>
- Canopy Growth corporation. (2019). *DRIVING THE GLOBAL CANNABIS INDUSTRY*. Retrieved from <https://www.canopygrowth.com/wp-content/uploads/2019/10/CGC-Investor-Presentation-October-2019.pdf>
- Carlini, B. H., Garrett, S. B., & Harwick, R. M. (2017). Beyond joints and brownies : Marijuana concentrates in the legal landscape of WA State. *International Journal of Drug Policy*, 42, 26–29. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.01.004>
- Carvalho, M. T. D. V. (2018). *Canabinóides e o seu Prejuízo Mental: Psicoses e Doenças Psiquiátricas do tipo da Esquizofrenia* (Universidade do Porto - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar). Retrieved from <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/114219/2/278342.pdf>
- Caulkins, J. P., & Kilborn, M. L. (2019). Cannabis legalization , regulation , & control : a review of key challenges for local , state , and provincial officials. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/00952990.2019.1611840>
- Chandra, S., Lata, H., Elsohly, M. A., Walker, L. A., & Potter, D. (2016). Cannabis cultivation: Methodological issues for obtaining medical-grade product. *Epilepsy & Behavior*, 70, 302–312. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.029>
- Chandra, S., Lata, H., Khan, I. A., & Elsohly, M. A. (2008). Photosynthetic response of Cannabis sativa L . to variations in photosynthetic photon flux densities , temperature and CO2 conditions. *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 14(4), 299–306. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12298-008-0027-x>
- Chandra, S., Lata, H., Khan, I. A., & Elsohly, M. A. (2011). Temperature response of photosynthesis in different drug and fiber varieties of Cannabis sativa L . *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 17(3), 297–303. <https://doi.org/10.1007/s12298-011-0068-4>

- Chandra, S., Lata, H., Khan, I. A., & Elsohly, M. A. (2013). The Role of Biotechnology in Cannabis sativa Propagation for the Production of Phytocannabinoids. *Propagation for the Production of Phytocannabinoids. In Biotechnology for Medicinal Plants.*, 123–148. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-29974-2>
- Chandra, S., Lata, H., Mehmedic, Z., Khan, I. A., & Elsohly, M. A. (2015). Light dependence of photosynthesis and water vapor exchange characteristics in different high Δ^9 -THC yielding varieties of Cannabis sativa L. *Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants*, 2, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2015.03.002>
- Chatwin, C. (2015). UNGASS 2016: insights from Europe on the development of global cannabis policy and the need for reform of the global drug policy regime. *International Journal of Drug Policy*, 49, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.12.017>
- Coelho, P. A. (2019, June 22) <http://visao.sapo.pt/exame/2019-06-22-Empresasde-cannabis-nascem-como-cogumeloem-Portugalne-22>). Empresas da canábis nascem como cogumelos em Portugal. Revista Exame. Retrieved from <http://visao.sapo.pt/exame/2019-06-22-Empresasde-cannabis-nascem-como-cogumeloem-Portugal>
- Correio Alentejo. (2018, November 23). Fábrica de ‘cannabis’ medicinal em Aljustrel. *Correio Alentejo*. Retrieved from http://www.correioalentejo.com/index_wp.php/?diaria=18546&page_id=36
- Costa, J. L. G. P., Maia, L. O., P., O.-M., Villares, J. C., & Esteves, M. A. F. (2011). Neurobiology of Cannabis: from the endocannabinoid system to cannabis-related disorder. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 60(11), 111–122. <https://doi.org/10.1590/S0047-20852011000200006>
- Countrymeters. (2019). População de Israel. Retrieved October 12, 2019, from <https://countrymeters.info/pt/Israel>
- Cox, C. (2018). The Canadian Cannabis Act legalizes and regulates recreational cannabis use in 2018. *Health Policy*, 122(3), 205–209. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.01.009>
- Crowther, S. M., Reynolds, L. A., & Tansey, E. M. (2010). The Medicalization of Cannabis The transcript of a Witness Seminar held by the Wellcome Trust Centre. In *Wellcome Witnesses to Twentieth Century Medicine. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL*. (Vol. 40).
- Decreto-lei nº 114/2011 de 30 de Novembro de 2011. Diário da República nº 230/2011– Série I. Lisboa: Ministério da Administração Interna.
- Decreto-lei nº 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República nº 18/1993 – Série I- A. Lisboa: Ministério da Justiça.
- Decreto-lei nº 30/2000 de 29 de Novembro. Diário da República nº 276/2000 – Série I- A. Lisboa: Assembleia da República.
- Decreto-lei nº 8/2019 de 15 de janeiro. Diário da República nº 10/2019– Série I. Lisboa: Presidência do Conselho de Ministros.

- Decreto Regulamentar nº 61/94, de 12 de outubro. Diário da República nº 176/98 – Série I-B. Lisboa: Ministério da Justiça
- Deloitte. (2018). *A society in transition, an industry ready to bloom 2018 cannabis report*. Retrieved from <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/ca/Documents/consulting/ca-cannabis-2018-report-en.PDF>
- Drug Science. (2019). States Where Marijuana is Legal... Medicinal & Regular Use. Retrieved September 25, 2019, from <https://www.drugscience.org/bcr/index.html#GA>
- Eastwood, N., Fox, E., & Rosmarin, A. (2016). Revolution : drug decriminalisation across the globe. *Drugs, the Law and Human Rights, Release, L*.
- EDISON. (2019). *Cannabis – Where are we and where are we going?* Retrieved from <https://www.edisongroup.com/sector-report/cannabis-where-are-we-and-where-are-we-going/>
- Elsohly, M. A. (Ed). (2007). Marijuana and the Cannabinoids. *Totowa: Humana Press Inc*.
- Elsohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017). Phytochemistry of Cannabis sativa L . *Springer, Cham, 103*, 1–36. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9>
- EMA - European Medicines Agency. (n.d.). *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - ACOMPLIA*. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/acomplia-epar-product-information_pt.pdf
- EMA - European Medicines Agency. (2008). SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS : ACOMPLIA. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/acomplia-epar-product-information_en.pdf
- EMA - European Medicines Agency. (2010). European Medicines Agency decision P/214/2010. Retrieved October 2, 2019, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/214/2010-european-medicines-agency-decision-29-october-2010-granting-product-specific-waiver-dronabinol_en.pdf
- EMA - European Medicines Agency. (2016). The European regulatory system for medicines A consistent approach to medicines regulation across the European Union. *EMA, London*. Retrived from http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf
- EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2017). Cannabis legislation in Europe : an overview. In *Publications Office of the European Union, Luxembourg*. Retrived from <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4135/TD0217210ENN.pdf>

- EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking. In *Publications Office of the European Union, Luxembourg*. Retrived from http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PDF.pdf
- EMMAC Life Sciences. (2019). EMMAC acquires 100% of Terra Verde. Retrieved October 13, 2019, from <https://www.emmac.com/emmac-acquires-100-of-terra-verde/>
- FDA - Food and Drug Administration. (2017). SYNDROS (dronabinol) oral solution, CII - FDA. Retrieved September 25, 2019, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205525s003lbl.pdf
- FDA - Food and Drug Administration. (2018). Syndros (dronabinol) Oral Solution. Retrieved September 25, 2019, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/205525Orig1s000TOC.cfm
- FDA - Food and Drug Administration. (2019a). FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products: Questions and Answers. Retrieved September 25, 2019, from <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-questions-and-answers#approved>
- FDA - Food and Drug Administration. (2019b). FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD). Retrieved October 9, 2019, from <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>
- Fernandes, A. L. N. V. (2014). *ENDOCANABINÓIDES: APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS* (Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz). Retrieved from [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/13013/1/Fernandes, Ana Luísa Nunes Vieira.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/13013/1/Fernandes,_Ana_Lu%C3%ADsa_Nunes_Vieira.pdf)
- Fonseca, B. M., Costa, M. A., Almada, M., Soares, A., Correia-da-Silva, G., & Teixeira, N. A. (2013). O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica The Endocannabinoid system - a therapeutic perspective. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2(2), 97–104. Retrieved from <http://www.actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/download/5/105>
- Fonseca, B. M. R., Filipe, H. D. M., Carvalho, F. D., & Campos, M. da G. (2018). *Parecer do Grupo de Trabalho da Ordem dos Farmacêuticos sobre a Utilização da canábis com Fins Terapêuticos*. Retrieved from https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/proposta_grupo_trabalho_cannabis_20fev2018_13278071805a8c65c40f023.pdf
- Fonseca, Bruno M., Soares, A., Teixeira, N., & Correia-da-Silva, G. (2019). Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 11, 21–31. Retrieved from <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/download/211/187/>

- FreshLeaf Analytics. (2019). *Australian Medicinal Cannabis Market Patient, Product and Pricing Analysis : Q1 2019*. Retrieved from https://freshleafanalytics.com.au/wp-content/uploads/2019/03/FreshLeaf_MedicinalCannabis_PatientProductPricing_v3.pdf
- Gloss, D. (2015). An Overview of Products and Bias in Research. *Neurotherapeutics*, 12(4), 731–734. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0370-x>
- Gonçalves, G. A. M., & Schlichting, C. L. R. (2014). Efeitos benéficos e maléficos da Cannabis sativa. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 20(2), 92–97. Retrieved from <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1560>
- Good Supply. (n.d.). GOOD SUPPLY: NO BULLSHIT. JUST WEED. Retrieved October 13, 2019, from <https://goodsupplycannabis.com/en/>
- Grand View Research. (2019). *Legal Marijuana Market Size, Share & Trends Analysis Report By Type (Medical Cannabis, Recreational Cannabis), By Product Type, By Medical Application (Cancer, Mental Disorders), And Segment Forecasts, 2019 - 2025*. Retrieved from <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/legal-marijuana-market>
- Grinspoon, L. (2001). *On the Pharmaceuticalization of Marijuana by Lester Grinspoon*. 12, 377–383. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0955-3959\(01\)00110-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0955-3959(01)00110-4)
- GW Pharmaceuticals. (2019a). Sativex® commences US phase II/III clinical trial in cancer pain. Retrieved September 26, 2019, from <https://www.gwpharm.com/about/news/sativexr-commences-us-phase-iii-clinical-trial-cancer-pain>
- GW Pharmaceuticals. (2019b). GW and Otsuka announce major long term strategic cannabinoid alliance. Retrieved September 26, 2019, from <https://www.gwpharm.com/about/news/gw-and-otsuka-announce-major-long-term-strategic-cannabinoid-alliance>
- GW Pharmaceuticals. (2019c). *Annual General Meeting June 13, 2019*. Retrieved from <http://ir.gwpharm.com/static-files/0dbd227a-910f-470f-95a5-fc8d02e48604>
- GW Pharmaceuticals. (n.d.-a). History & Approach. Retrieved October 9, 2019, from <https://www.gwpharm.co.uk/about/history>
- GW Pharmaceuticals. (n.d.-b). Therapeutic Areas. Retrieved October 9, 2019, from <https://www.gwpharm.co.uk/healthcare-professionals/research/therapeutic-areas>
- GW Pharmaceuticals. (2018a). *Annual Report and Accounts 2018*. Retrieved from <http://ir.gwpharm.com/static-files/d9ab040a-efcc-4a2e-ade9-6ed11ff6cccc>
- GW Pharmaceuticals. (2018b). GW Pharmaceuticals to Report Third Quarter Financial Results and Host Conference Call on 7 August, 2018. Retrieved October 9, 2019, from <https://www.gwpharm.co.uk/about/news/gw-pharmaceuticals-report-third-quarter-financial-results-and-host-conference-call-7>
- Health Canada. (2018a). Understanding the New Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations. Retrieved September 27, 2019, from <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/drugs-health-products/understanding-new-access-to-cannabis-for-medical-purposes-regulations>

- Health Canada. (2018b). PROPOSED REGULATIONS FOR ADDITIONAL CANNABIS PRODUCTS. Retrieved September 27, 2019, from <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-medication/cannabis/resources/proposed-regulations-edible-cannabis-extracts-topical-eng.pdf>
- Health Canada. (2019a). Cannabis in the provinces and territories. Retrieved September 27, 2019, from <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/laws-regulations/provinces-territories.html>
- Health Canada. (2019b). Licensed cultivators, processors and sellers of cannabis under the Cannabis Act. Retrieved September 27, 2019, from <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/industry-licensees-applicants/licensed-cultivators-processors-sellers.html>
- Health Canada. (2019c). StatsCannabis: Cannabis prices in Canada. Retrieved September 27, 2019, from <https://surveys-enquetes.statcan.gc.ca/cannabis/>
- Health Canada. (2019d). Drug Product Database. Retrieved September 27, 2019, from <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>
- Health Products Regulatory Authority. (2017). *Cannabis for Medical Use - A Scientific Review*. Retrieved from <https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/newsletters/cannabis-for-medical-use---a-scientific-review.pdf?sfvrsn=7>
- Hill, K. P. (2019). Medical Use of Cannabis in 2019. *JAMA Insights*, 974–975. <https://doi.org/10.17226/24625>
- HMPC - Committee On Herbal Medicinal Products. (2006). *GUIDELINE ON GOOD AGRICULTURAL AND COLLECTION PRACTICE (GACP) FOR STARTING MATERIALS OF HERBAL ORIGIN*. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-agricultural-collection-practice-gacp-starting-materials-herbal-origin_en.pdf
- Holigen. (2019). Timeline. Retrieved October 17, 2019, from <https://holigen.com/timeline/>
- Honório, K. M., Arroio, A., & Da Silva, A. B. F. (2006). Aspectos terapêuticos de compostos da planta Cannabis sativa. *Química Nova*, 29(2), 318–325. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000200024>
- Houborg, E. (2010). Control And Welfare In Danish Drug Policy. *Journal of Drug Issues*, 40(4), 783–804. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/002204261004000402>
- Howlett, A. C. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*, 54(2), 161–202. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>
- IATI - Israel Advanced Technology Industries. (2019). *Israel 's Life Sciences Industry IATI Report 2019*. Retrieved from [http://www.iati.co.il/files/files/IATI Israeli Life Sciences Industry 2019 Report.pdf](http://www.iati.co.il/files/files/IATI%20Israeli%20Life%20Sciences%20Industry%202019%20Report.pdf)

- INFARMED IP. (2019a). *DELIBERAÇÃO N.º 11/CD/2019*. Retrieved from <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indicações+terapêuticas+aprovadas+para+as+preparações+e+substâncias+à+base+da+planta+da+canábis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>
- INFARMED IP. (2019b). *Relatório público de avaliação do pedido de comparticipação de medicamento para uso humano*. Retrieved from <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%FF%FFrio%2Bp%FF%FFblico%2Bde%2Bavalia%FF%FF%FF%FFo%2Bdo%2Bmedicamento%2BSativex%2B2019/c055642c-92fe-4e84-9da6-f72f3a9c0e06>
- INFARMED IP. (n.d.-a). Licenciamento de atividades: Canábis para fins medicinais. Retrieved October 4, 2019, from <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-de-atividades>
- INFARMED IP. (n.d.-b). Licenciamento de atividades: Canábis para fins medicinais. Retrieved October 1, 2019, from <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/licenciamento-de-atividades>
- INFARMED IP. (n.d.-c). No Title. Retrieved October 14, 2019, from <https://extranet.infarmed.pt/LicenciamentoMais-fo/pages/public/listaECDPAD.xhtml>
- INFARMED IP. (n.d.-d). Sativex (Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC PFV) + Canabidiol (CBD PFV), Prep de Fármacos Vegetais, ext Cannabis sativa) - Avaliação da comparticipação concluída. Retrieved October 28, 2019, from https://www.infarmed.pt/web/infarmed/profissionais-de-saude/-/journal_content/56/15786/3210011
- Integritas. (2017). *Legal Medical and Recreational Cannabis Industry Overview 2017*. Retrieved from <https://www.integritas.co.il/images/medical2017June.pdf>
- Jin, D., Jin, S., & Chen, J. (2019). Cannabis Indoor Growing Conditions , Management Practices , and Post-Harvest Treatment : A Review. *American Journal of Plant Sciences*, 10, 925–946. <https://doi.org/10.4236/ajps.2019.106067>
- Kalant, H. (2001). Medicinal use of cannabis : History and current status. *Pain Res Manage*, 6(2), 80–91. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1155/2001/469629>
- Kendall, D. A., & Yudowski, G. A. (2017). Cannabinoid Receptors in the Central Nervous System : Their Signaling and Roles in Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10(January), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00294>
- Kowal, M. A., Hazekamp, A., & Grotenhermen, F. (2016). Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2010-2014. *Cannabinoids*, 11(special issue), 1–18.
- Krcevski-Skvarc, N., Wells, C., & Hauser, W. (2019). Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative / supportive care in Europe : A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Jama*, 321(22), 2163–2164. <https://doi.org/10.1002/ejp.1147>
- Laqueur, H. (2015). Uses and Abuses of Drug Decriminalization in Portugal. *Law & Social Inquiry*, 40(3), 746–781. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/lsi.12104>

- Laux, L. C., Bebin, M. E., Checketts, D., Chez, M., Flamini, R., Marsh, E. D., ... Weinstock, A. (2019). Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. *Epilepsy Research*, 154, 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.015>
- Lei nº 33/2018 de 18 de julho. Diário da República nº 137/2018– Série I. Lisboa: Assembleia da República
- Leo, A., Russo, E., & Maurizio, E. (2016). Cannabidiol and epilepsy: rationale and therapeutic potential. *Pharmacological Research*, 107, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.005>
- Lucas, P. G. (2008). Regulating compassion : an overview of Canada ' s federal medical cannabis policy and practice. *Harm Reduction Journal*, 5(5), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1477-7517-5-5>
- Lucas, P., & Walsh, Z. (2017). Medical cannabis access , use , and substitution for prescription opioids and other substances : A survey of authorized medical cannabis patients. *International Journal of Drug Policy*, 42, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.01.011>
- Magagninia, G., Grassi, G., & Kotiranta, S. (2018). The Effect of Light Spectrum on the Morphology and Cannabinoid Content of Cannabis sativa L . *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 1, 19–27. <https://doi.org/10.1159/000489030>
- Marijuana Business Daily. (2019). Global Cannabis: Israel. Retrieved October 10, 2019, from <https://mjbizdaily.com/global-cannabis-israel/>
- Mead, A. (2017). The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. *Epilepsy & Behavior*, 70, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.021>
- Mead, A. (2019). Legal and Regulatory Issues Governing Cannabis and Cannabis-Derived Products in the United States. *Frontiers in Plant Science*, 10, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00697>
- Merlin, M. D. (2003). *Archaeological evidence for the tradition of psychoactive plant use in the old world*. 57(3), 295–323. [https://doi.org/https://doi.org/10.1663/0013-0001\(2003\)057\[0295:AEFTTO\]2.0.CO;2](https://doi.org/https://doi.org/10.1663/0013-0001(2003)057[0295:AEFTTO]2.0.CO;2)
- Monteith, J. L., & Moss, C. J. (1977). Climate and the Efficiency of Crop Production in Britain. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 281, 277–294. <https://doi.org/10.1098/rstb.1977.0140>
- Mordorinte Intelligence. (2019). Cannabis Market - Growth, Trends, and Forecast (2019 - 2024). Retrieved September 27, 2019, from https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/cannabis-market?gclid=CjwKCAjw29vsBRAuEiwA9s-0B3VTx3Bi1jFCbGtydjwDWyOdNRqmIDnAkX_akvRMorD8eQHcbUTrqBoCo-gQAvD_BwE

- Nacional Cannabis Industry Association. (2018). *how the U.S. is falling behind in the regulated global cannabis market*. Retrieved from https://cdn2.hubspot.net/hubfs/790303/QCC18Q4_Resources/NCIA_US_Falling_Behind_Oct2018_v2.pdf
- Netzahualcoyotzi-Piedra, C., Muñoz-Arenas, G., Martínez-García, I., Florán-Garduño, B., & León, I. D. L.-P. de. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Revista Biomédica*, 20(2), 128–153. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=23068>
- Nutt, D. J., King, L. A., & Nichols, D. E. (2013). Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(August 2013), 577–585. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nrn3530>
- OEDT - Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. (2018). *Relatório Europeu sobre Drogas 2018: Tendências e evoluções*. Retrieved from http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001PTN_PDF.pdf
- OEDT - Observatório Europeu da Droga e da Toxicodependência. (2019). *Relatório Europeu sobre Drogas: Tendências e evoluções*. Retrieved from http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001PTN_PDF.pdf
- Ordem dos Farmacêuticos. (2019). *Parecer da Ordem dos Farmacêuticos sobre os projetos de lei para legalização da canábis para uso pessoal e recreativo*. Retrieved from https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/parecerof_canabis_16012019_16198683145c3f8d0982c7e.pdf
- Osakwe, O. (2016). Pharmaceutical regulation: the role of government in the business of drug discovery. In *Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization* (pp. 3–27).
- OurCrowd. (2019). *Cannabis: A growing Investment Sectors*. Retrieved from https://cdn2.hubspot.net/hubfs/353882/OurCrowd_Report_on_Cannabis_Sector_2019.pdf
- Pacifico, D., Miselli, F., Carboni, A., Moschella, A., & Mandolino, G. (2008). Time course of cannabinoid accumulation and chemotype development during the growth of Cannabis sativa L. *Euphytica*, 160(2), 231–240. <https://doi.org/10.1007/s10681-007-9543-y>
- Pain, S. (2015). A potted history. *Nature*, 525(7570), S10.
- Pamplona, F. A. (2014). Quais são e pra que servem os medicamentos à base de Cannabis? *Revista Da Biologia*, 13(1), 28–35. <https://doi.org/10.7594/revbio.13.01.05>
- Papaseit, E., Pérez-mañá, C., Pérez-acevedo, A. P., Hladun, O., Carmen, M., Muga, R., Torrens, M., & Farré, M. (2018). Cannabinoids: from pot to lab. *International Journal of Medical Sciences*, 15(12), 1286–1295. <https://doi.org/10.7150/ijms.27087>

- Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., & Corsi, L. (2018). Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer. *BioMed Research International*, 2018, 1–15. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/1691428>
- Pellati, F., Brighenti, V., Sperlea, J., Marchetti, L., Bertelli, D., & Benvenuti, S. (2018). New Methods for the Comprehensive Analysis of Bioactive Compounds in Cannabis sativa L. (hemp). *Molecules*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/molecules23102639>
- Pereira, M. C., & Vilares, H. (2014). A review of the pharmaceutical market in Portugal. *Economic Bulletin and Financial Stability Report*, 85–98.
- Pertwee, R. G. (2009). Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicines. *British Journal of Pharmacology*, 156(3), 397–411. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00048.x>
- Pertwee, R. G., & Ross, R. A. (2002). Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66(2–3), 101–121. <https://doi.org/10.1054/plef.2001.0341>
- Petrocellis, L. De, & Marzo, V. Di. (2009). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism An introduction to the endocannabinoid system : from the early to the latest concepts. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.013>
- Porter, B. E., & Jacobson, C. (2013). Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 29(3), 574–577. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.08.037>
- Potter, D.J. (2009). The propagation, characterisation and optimisation of Cannabis sativa L. as a phytopharmaceutical. *PhD Thesis, King's College, London*.
- Potter, David J. (2014). A review of the cultivation and processing of cannabis (Cannabis sativa L .) for production of prescription medicines in the UK. *Drug Testing and Analysis*, (6), 31–38. <https://doi.org/10.1002/dta.1531>
- Potter, David J, & Duncombe, P. (2012). The Effect of Electrical Lighting Power and Irradiance on Indoor-Grown Cannabis Potency and Yield. *Journal of Forensic Sciences*, 57, 618–622. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2011.02024.x>
- Prestemon, P., Koch, F. H., Donovan, H., & Lihou, M. T. (2019). Cannabis legalization by states reduces illegal growing on US national forests. *Ecological Economics*, 164(October 2019). <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2019.106366>
- ProCon.org. (2019a). Legal Recreational Marijuana States and DC. Retrieved from <https://marijuana.procon.org/legal-recreational-marijuana-states-and-dc/>
- ProCon.org. (2019b). 17 States with Legal Cannabidiol (CBD). Retrieved September 25, 2019, from <https://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=006473>
- Prohibition Partners. (2018). *The European Cannabis Opportunity*. Retrieved from <https://cannabiscapitalconvention.eu/wp-content/uploads/2018/10/Prohibition-Partners-presentation.pdf>

- Prohibition Partners. (2019). *The European Cannabis Report: Edition 4*. Retrieved from <http://prohibitionpartners.com/report-uploads/The European Cannabis Report™ 4th Edition.pdf>
- Protti, M., Brighenti, V., Battaglia, M. R., Anceschi, L., Pellati, F., & Mercolini, L. (2019). Cannabinoids from Cannabis sativa L.: A New Tool Based on HPLC-DAD-MS/MS for a Rational Use in Medicinal Chemistry. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 10(4). <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.8b00571>
- PWc Canada. (2019). Chapter 9 - Cannabis in the pharmaceutical industry: Is ‘big pharma’ the cure or an unwanted side effect? Retrieved September 27, 2019, from <https://www.pwc.com/ca/en/industries/cannabis/pwc-cannabis-series-chapter-9-cannabis-in-the-pharmaceutical-industry.html>
- Ribeiro, C. R. C., Hoeller, A. A., Franco, P. L. C., Eidt, I., & Walz, R. (2017). Canabinoides e Epilepsia : potencial terapêutico do canabidiol. *Vitalle – Revista de Ciências Da Saúde*, 29(1), 54–63. <https://doi.org/https://doi.org/10.14295/vitalle.v29i1.6292>
- Ribeiro, J. A. C. (2014). *A cannabis e suas aplicações terapêuticas*. Universidade Fernando Pessoa-Faculdade de Ciências da Saúde.
- RIFF. (n.d.). Products. Retrieved October 13, 2019, from <https://whatisriff.ca/en/products>
- RPK Biopharma. (n.d.). RPK biopharms a holigen company. Retrieved October 12, 2019, from <https://rpkbipharma.com/>
- Russo, E. B. (2004). History of cannabis as a medicine. *The Medicinal Uses of Cannabis and Cannabinoids*, 1–16.
- Saito, V. M., Wotjak, C. T., & Moreira, F. A. (2010). Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide : novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão ? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(1), 7–14.
- Salentijn, E. M. J., Zhang, Q., Amaducci, S., Yang, M., & Trindade, L. M. (2014). New developments in fiber hemp (Cannabis sativa L .) breeding. *Industrial Crops & Products*, 68, 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.08.011>
- Sanofi-aventis. (2007). *Sanofi-aventis 2007 Form 20-F*. Retrieved from https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/en/investors/docs/0000-2999/20-F_2007_EN.pdf
- Sanofi-aventis. (2008). *Annual Report on Form 20-F 2008 - Sanofi*. Retrieved from https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/en/investors/docs/0000-2999/20F_2008_A.pdf
- Santoso, B., & Rågo, L. (2008). Drug Regulation : History , Present and Future. In *Drug benefits and risks: an international textbook of clinical pharmacology*, (in van Bax, pp. 65–77). OIS Press and Uppsala Monitoring Centre.
- Small, Sarah. (2019). Syqe Medical Receives Regulatory Approval to Release World’s First Drug Delivery Device for Precise Dosing of Cannabis. Retrieved October 12, 2019, from CISION PR Newswire website: <https://www.prnewswire.com/il/news-releases/syqe-medical-receives-regulatory-approval-to-release-world-s-first-drug-delivery-device-for-precise-dosing-of-cannabis-815825365.html>

- Scotts Miracle-Gro Company. (n.d.). Our history. Retrieved October 10, 2019, from <https://scottsmiraclegro.com/who-we-are/history/>
- Scotts Miracle-Gro Company. (2018). *2018 Annual Report*. Retrieved from <https://scottsmiraclegro.gcs-web.com/static-files/0a6467a5-a62b-4024-b391-30b1cecf4be1>
- Scotts Miracle-Gro Company. (2019). *The Scotts Miracle-Gro Company NYSE : SMG Company Conference*. Retrieved from <https://scottsmiraclegro.gcs-web.com/static-files/803522bb-abbe-4da4-b0b8-6a5479dae908>
- Skqe Medical. (n.d.). The World's First Programmable Drug Delivery Inhalation Platform. Retrieved October 12, 2019, from <https://www.sygemedical.com/>
- Small, E. (2015). Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *The Botanical Review*, 81(3), 189–294. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12229-015-9157-3>
- Small, E., & Cronquist, A. (1976). A practical and natural taxonomy for Cannabis. *Taxon*, 405–435. <https://doi.org/10.2307/1220524>
- Solei. (n.d.). Discover Our Moments. Retrieved October 13, 2019, from <https://solei.ca/en/moments>
- Sousa, J. (2019, April 12). *Investimento de mais de 160 milhões na canábis medicinal em Portugal cria 750 postos de trabalho*. Retrieved from <https://jornaleconomico.sapo.pt/noticias/investimento-de-mais-de-160-milhoes-na-canabis-medicinal-em-portugal-cria-750-postos-de-trabalho-432887>
- Spectrum Therapeutics. (n.d.). Global Footprint. Retrieved October 12, 2019, from <https://www.spectrumtherapeutics.com/international/en>
- Subritzky, T., Pettigrew, S., & Lenton, S. (2016). International Journal of Drug Policy Issues in the implementation and evolution of the commercial recreational cannabis market in Colorado §. *International Journal of Drug Policy*, 27, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.12.001>
- Szabo, B., & Schlicker, E. (2005). Effects of Cannabinoids on Neurotransmission. *Springer, Berlin, Heidelberg*, 18(3), 327–365. <https://doi.org/10.1159/000137243>
- Talião Green. (2019). *Investor Update - May 10, 2019*. Retrieved from <https://www.taliaogroup.com/wp-content/uploads/2019/05/Weekly-Investor-Update-May-11-2019.pdf>
- THCX. (2019). *Before You Invest: Cannabis Essentials*. Retrieved from https://thcxetf.com/wp-content/uploads/2019/06/RCCAN0619001-THCX-Cannabis-Essentials_PDF.pdf
- Theunissen, E. L., Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Toennes, S. W., Kuypers, K. P. C., Perna, E. B. de S. F., & Ramaekers, J. G. (2017). Neurocognition and subjective experience following acute doses of the synthetic cannabinoid JWH-018 : A phase 1 , placebo-controlled , pilot study . *British Journal of Pharmacology*, 175(1), 18–28. <https://doi.org/10.1111/bph.14066>
- Tilray. (n.d.). Corporate Profile. Retrieved October 17, 2019, from <https://ir.tilray.com/>

- Tilray. (2019). *Pioneering the future of cannabis globally: 2018 annual Report*. Retrieved from <https://ir.tilray.com/static-files/84d202d5-1169-47a8-92a7-2f308ce28f39>
- Tucker, A. J. S., Rodriguez, A., Pedersen, Eric, R., Seelam, R., Shih, R. A., Elizabeth, J., & Amico, D. (2019). Greater risk for frequent marijuana use and problems among young adult marijuana users with a medical marijuana card. *Drug and Alcohol Dependence*, 194, 178–183. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.09.028>
- Tweed. (n.d.). Hi. We're Tweed. Retrieved October 12, 2019, from <https://www.tweed.com/en/our-story>
- UNODC - United Nations Office on Drugs, & Crime. (2009). *Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products: Manual for Use by National Drug Testing Laboratories*. United Nations Publications. Retrieved from https://www.unodc.org/documents/scientific/ST-NAR-40-Ebook_1.pdf
- UNODC - United Nations Office on Drugs, & Crime. (2013). *World Drug Report*. Retrieved from https://www.unodc.org/unodc/secured/wdr/wdr2013/World_Drug_Report_2013.pdf
- UNODC - United Nations Office on Drugs, & Crime. (2019). *World Drug Report 2019*. Retrieved from https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_2_DRUG_DEMAND.pdf
- Upton, R., & ElSohly, M. (2013). Cannabis Inflorescence: Cannabis Spp.; Standards of Identity, Analysis, and Quality Control. In *American Herbal Pharmacopoeia*.
- Vanhove, W., Damme, P. Van, & Meert, N. (2011). Factors determining yield and quality of illicit indoor cannabis (Cannabis spp .) production. *Forensic Science International*, 212(1–3), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.06.006>
- Wang, T., Collet, J.-P., Shapiro, S., & Ware, M. A. (2008). Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal*, 178(13), 1669–1678. <https://doi.org/https://doi.org/10.1503/cmaj.071178>
- Watson, T. M., & Erickson, P. G. (2018). Cannabis legalization in Canada : how might ‘ strict ’ regulation impact youth ? *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 26(1), 1–5. <https://doi.org/10.1080/09687637.2018.1482258>
- Wu, J. (2019). Cannabis , cannabinoid receptors , and endocannabinoid system : yesterday , today , and tomorrow. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40, 297–299. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0210-3>
- Yeh, B. T. (2012). *The Controlled Substances Act: Regulatory Requirements*. Washington, DC: Congressional Research Service.
- Zaami, S., Luca, A. Di, Luca, N. M. Di, & Vergallo, G. M. (2018). Medical use of cannabis : Italian and European legislation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 22, 1161–1167.
- Zelitch, I. (1975). Improving the Efficiency of Photosynthesis. *Science*, 188, 626–633.

Anexo 1

PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA CULTIVO DA PLANTA DA CANÁBIS PARA FINS MEDICINAIS

DOCUMENTOS PARA INSTRUÇÃO DO PROCESSO	
a)	Requerimento assinado pelos membros do órgão social que vinculam a entidade, de acordo com minuta em anexo;
b)	Registos criminais de todos os membros do Conselho de Administração ou do (s) gerente(s) da sociedade , onde conste no fim a que se destina MERCADO LÍCITO DE ESTUPEFACIENTES/SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS;
c)	Breve descrição do projeto;
d)	Comprovativo de qualificação técnica adequada ao exercício da atividade do responsável técnico e respetivas habilitações literárias, formação profissional e experiência;
e)	Termo de responsabilidade do Responsável Técnico (a) , de acordo com minuta em anexo;
f)	Registo Criminal do Responsável Técnico (a) , onde conste no fim a que se destina "MERCADO LÍCITO DE ESTUPEFACIENTES/SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS";
g)	Contrato de trabalho celebrado entre o requerente e Responsável Técnico (a) ;
h)	Identificação de fornecedores e/ou destinatários dos medicamentos, preparações e substâncias à base da planta canábica para fins medicinais e comprovativo de autorização pela respetiva entidade reguladora competente;
i)	Comprovativo de implementação das medidas de segurança ;
j)	Identificação do responsável pela segurança que cumpra com os requisitos da categoria de diretor de segurança previstos no artigo 22.º da lei n.º 34/2013, de 16 de maio.
k)	Cópia do contrato de arrendamento das instalações do estabelecimento, (se aplicável) ou código de acesso à certidão permanente do registo predial das instalações do estabelecimento (se aplicável) .
l)	Planta de localização e localização geográfica por coordenadas do local onde será exercida a atividade de cultivo;
m)	Documento que ateste a inexistência de restrições ao cultivo da planta da canábica emitido pela Câmara Municipal onde se encontra localizado o terreno ou as instalações onde será exercida a atividade;
n)	Identificação das etapas de desenvolvimento da planta, incluindo a previsão de datas e indicação de origem do produto e o destino de produção.
o)	Indicação da: - Quantidade a semear ou plantar, por cada variedade semeada ou plantada; - Quantidade estimada do produto a recolher, sua aplicação e destino
p)	Descrição das técnicas utilizadas em cada etapa de cultivo;
q)	Identificação completa e endereço do(s) agricultor(es) ou sede da pessoa coletiva, no caso de não ser o requerente;
r)	Registo Criminal do(s) agricultore(s) , onde conste no fim a que se destina "MERCADO LÍCITO DE ESTUPEFACIENTES/SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS", na hipótese de não ser o requerente;
s)	Contratos celebrados com cada um dos agricultores, com definição das responsabilidades, na hipótese de não ser o requerente;
t)	Morada completa e localização geográfica por coordenadas nas instalações onde o produto é armazenado;
u)	Planta e memória descritiva das instalações do armazém, com identificação das áreas, na hipótese de não serem as mesmas instalações destinadas ao exercício da atividade do cultivo;
v)	Procedimentos escritos relativos às atividades exercidas pela entidade, designadamente quanto (i) Receção, (ii) Armazenamento, (iii) Processo de cultivo e colheita da planta, (iv) Acondicionamento, (v) Expedição do produto, (vi) Todo o

	<p>peçoal envolvido nas atividades, (vii) Transporte, (viii) Registos de rastreabilidade do produto , (ix) Segurança das Instalações, (x) entre outros que sejam necessários para o exercício da atividade;</p>
w)	Comunicação de previsão de datas para instalação de cultura e de colheita;
x)	Pagamento das taxas previstas no artigo 43.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, disponível no site do INFARMED, em www.infarmed.pt , o qual deverá ser efetuado através do Portal Licenciamento +.

O INFARMED, I.P. poderá solicitar outros documentos e/ou elementos que considere indispensáveis.

Legislação aplicável:

- Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro;
- Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro;
- Lei n.º 33/2018, de 18 de julho
- Decreto-Lei n.º 8/2019, de 15 de janeiro

Normas orientadoras:

- Boas práticas agrícolas e de colheita – *Guideline on Good Agricultural and Collection Practice (GACP)*, publicada pela Agência Europeia de Medicamentos

Estes pedidos, bem como os documentos que os acompanham devem ser submetidos eletronicamente através do Portal Licenciamento +.

Para esclarecimento de dúvidas contactar:

Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373; Fax: 21 798 7107; E-mail: cimi@infarmed.pt

MINUTA DE REQUERIMENTO PARA OBTENÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA CULTIVO DA PLANTA DA CANÁBIS PARA FINS MEDICINAIS

Exmo. Senhor Presidente do Conselho Diretivo
do INFARMED – Autoridade Nacional do
Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

_____ (**Denominação da sociedade requerente conforme consta da Certidão da Conservatória do Registo Comercial**), matriculada na Conservatória do registo Comercial sob o n.º de pessoa coletiva _____, conforme consta da certidão permanente do registo comercial, que pode ser consultada a partir do seguinte código de acesso (**identificar código de acesso à certidão permanente do registo comercial atualizada**), _____ com sede social sita em _____ (**morada completa e código postal**), aqui representada pelo Exm.º Senhor _____, na qualidade de _____ (**administrador ou gerente da sociedade**), vem pelo presente, e ao abrigo do disposto no artigo 4.º do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e do artigo 6.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, requerer a V. Ex.ª autorização **cultivo** da planta da canábis para fins medicinais, nas suas instalações sitas em _____ (**morada completa e código postal, freguesia/concelho/distrito**).

Mais se requer o averbamento do responsável técnico (a) _____ (Nome completo cfr. cartão de cidadão), B.I. ou C.C. n.º _____, NIF n.º _____, residente em _____ (morada completa e código postal), portador(a) da carteira profissional n.º _____ (se aplicável), emitida pela Ordem _____ (se aplicável), nas funções de responsável técnico, com efeitos a partir de (indicar a data a partir da qual inicia funções).

Pede Deferimento

Data: _____, ____ de _____, de 20__

Assinatura (s): _____
(assinatura (s) de quem obriga a sociedade requerente e com poderes para o ato)

**MINUTA DO TERMO DE RESPONSABILIDADE DO RESPONSÁVEL PELOS REGISTOS
REFERENTE AO CULTIVO DA PLANTA DA CANÁBIS PARA FINS MEDICINAIS**

Exmo. Sr. Presidente do Conselho Diretivo do
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e
Produtos de Saúde, I.P.

Termo de Responsabilidade

Nome completo) _____, (estado civil) _____, residente _____,
portador(a) do Bilhete de Identidade n.º _____, pelo Arquivo de Identificação de _____,
licenciado(a) em _____ (se aplicável), titular da carteira profissional .º _____, (se
aplicável identificar respetiva Ordem Profissional), Responsável Técnico(a) da _____
(identificação da entidade), declara que se responsabiliza pela elaboração, conservação e
manutenção atualizada de todos os registos relativos a preparações e substâncias à base da planta
canábica para fins medicinais _____ (nome da sociedade), com sede social sita em
_____ **(morada completa e respetivo código postal)**
_____ e instalações sitas em _____ **(morada
completa e respetivo código postal)**, bem como pelo cumprimento da demais legislação em vigor.

Pede Deferimento

Data: _____, ____ de _____, de 20__

Assinatura (s): _____
(Assinatura do Responsável Técnico conforme o Bilhete de Identidade)

Estes pedidos, bem como os documentos que os acompanham devem ser submetidos eletronicamente
através do Portal Licenciamento +.

Para esclarecimento de dúvidas contactar:

Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373; Fax: 21
798 7107; E-mail: cimi@infarmed.pt



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 20 February 2006
Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005

COMMITTEE ON HERBAL MEDICINAL PRODUCTS
(HMPC)

GUIDELINE ON GOOD AGRICULTURAL AND COLLECTION PRACTICE (GACP) FOR
STARTING MATERIALS OF HERBAL ORIGIN

ADOPTION BY HMPC FOR RELEASE FOR CONSULTATION	July 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	30 October 2005
AGREED BY HMPC QUALITY DRAFTING GROUP	January 2006
ADOPTION BY HMPC	12 January 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 August 2006

Note: the previous Herbal Medicinal Products Working Party Points to consider on GACP is now reintroduced as a HMPC Guideline. Only minor changes have been made to its contents further to the public consultation.

7 Westliff Circus, Canary Wharf, London, E14 4HS, UK
Tel: (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 75 23 70 51
E-mail: hm@ema.europa.eu <http://www.ema.europa.eu>
©EMA 2006 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMA is acknowledged

GUIDELINE ON GOOD AGRICULTURAL AND COLLECTION PRACTICE FOR
STARTING MATERIALS OF HERBAL ORIGIN

TABLE OF CONTENTS

1	Introduction
2	General
3	Quality Assurance
4	Personnel and Education
5	Buildings and Facilities
6	Equipment
7	Documentation
8	Seeds and Propagation material
9	Cultivation
10	Collection
11	Harvest
12	Primary processing
13	Packaging
14	Storage and Distribution

1. INTRODUCTION

In order to ensure appropriate and consistent quality of medicinal plant/herbal substances¹ it is necessary to establish good agricultural and collection practice for herbal starting materials (GACP). The concept of Good Manufacturing Practice for the manufacture, processing, packaging and storage of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) also applies to medicinal plants/herbal substances.

In the case of herbal preparations² the production and primary processing of the medicinal plant/herbal substance has a direct influence on the quality of the API. Due to the inherent complexity of naturally grown medicinal plants/herbal substances and the limited analytical techniques to characterise constituents solely by chemical or biological means, reproducible quality of starting materials of herbal origin requires an adequate quality assurance system for the collection and/or cultivation, harvest and primary processing.

Collection in wild habitats, , may present special problems, especially with regard to confusion with similar plants, environmental damage, lack of control and poorly qualified personnel.

The following Guideline on good agricultural and collection practice does not fall directly under GMP guidelines in the traditional sense. However, these considerations should be used as a basis for the establishment of such an appropriate quality assurance system.

2. GENERAL

2.1 This document is intended to address the specific concerns of growing, collecting and primary processing of medicinal plants/herbal substances that are used for medicinal purposes. It addresses specific issues associated with agricultural production and collection of medicinal plants/herbal substances in the wild. These considerations should be read in connection with GMP guidelines for APIs and should apply to all methods of production including organic production in accordance with regional and/or national regulations. These provide additional standards for the production and processing of medicinal plants/herbal substances insofar as they mainly focus on identifying those critical production steps that are needed to ensure good quality.

2.2 The main aim is to ensure consumer safety by establishing appropriate quality standards for medicinal plants/herbal substances. Especially important aspects are that medicinal plants/herbal substances:

- are produced hygienically, in order to reduce microbiological load to a minimum,
- are handled with care so that medicinal plants/herbal substances are not adversely affected during collection, cultivation, processing and storage.

During the course of the production process medicinal plants/herbal substances and their preparations are exposed to a large number of microbiological and other contaminants. This Guideline provides recommendations for producers to reduce contamination to a minimum.

¹ The term “herbal substance” should be considered as equivalent to the term “herbal drug” as defined in the European Pharmacopoeia

² The term “herbal preparation” should be considered as equivalent to the term “herbal drug preparation” as defined in the European Pharmacopoeia

2.3 Considerations and recommendations in this Guideline are intended for all participants from primary producers to traders and processors.

Therefore, producers, traders and processors of medicinal plants/herbal substances should comply with these considerations, document all relevant activities in batch documentation and demand that their partners do likewise, unless it can be justified otherwise.

Growers and collectors of medicinal plants/herbal substances must ensure that they avoid damage to existing wildlife habitats. CITES (Convention on International Trade in Endangered species of Wild Fauna and Flora) must be adhered to.

3. QUALITY ASSURANCE

Agreements between producers and buyers of medicinal plants/herbal substances with regard to quality such as content of active principle, macroscopical and olfactory properties, limit values for microbial contamination, chemical residues and heavy metals etc., must be based on recognised regional and/or national specifications and should be laid down in written form.

4. PERSONNEL AND EDUCATION

4.1 All primary processing procedures should fully conform with regional and/or national guidelines on food hygiene and personnel entrusted with handling of medicinal plants/herbal substances should be required to have a high degree of personal hygiene (including personnel working in the field) and have received adequate training regarding their hygiene responsibilities.

4.2 The welfare of all staff involved in growing and processing should be ensured.

4.3 Personnel must be protected from contact with toxic or potentially allergenic medicinal plants/herbal substances by means of adequate protective clothes.

4.4 Persons suffering from known infectious diseases transmittable via food, including diarrhoea, or being transmitters of such diseases, must be suspended from areas where they are in contact with medicinal plants/herbal substances, according to regional and/or national regulations.

4.5 Persons with open wounds, inflammations and skin-infections should be suspended from areas where the plant processing takes place or should have to wear appropriate protective clothing/gloves until their complete recuperation.

4.6 Personnel should receive adequate botanical training before performing tasks that require this knowledge.

4.7 Collectors must have sufficient knowledge of the plant they have to collect. This includes identification, characteristics and habitat requirements. The collectors must be able to differentiate between the collected species and botanically related and/or morphologically similar species to avoid any risk to public health. Collectors should have sufficient knowledge about the best time to harvest and harvesting technique and the importance of primary processing to guarantee the best possible quality.

4.8 If collectors are without sufficient knowledge, a local supervisor should guarantee the education, supervision and documentation.

- 4.9 It is advisable to educate all personnel dealing with the medicinal plant/herbal substance and all those engaged in its cultivation regarding cultivation techniques including the appropriate use of herbicides and pesticides.
- 4.10 Collectors of medicinal plants/herbal substances should be instructed on all issues relevant to the protection of the environment and conservation of plant species. This will include information on regulations related to protected species.

5. BUILDING AND FACILITIES

- 5.1 Buildings used in the processing of harvested medicinal plants/herbal substances must be clean, as well as thoroughly aerated and must never be used for housing livestock.
- 5.2 Buildings must provide adequate protection for the harvested medicinal plants/herbal substances against birds, insects, rodents and domestic animals. In all storage and processing areas suitable pest control measures such as baits and electric insect killing machines must be operated and maintained by professionally qualified staff or contractors.
- 5.3 It is recommended that the packaged medicinal plant/herbal substance be stored:
- in buildings with concrete or similar easy to clean floors,
 - on pallets,
 - with a sufficient distance from the wall,
 - well separated from other herbal substances to avoid cross-contamination.
- Organic products must be stored separately.
- 5.4 Buildings where plant processing is carried out must have changing facilities as well as toilets including hand-washing facilities, according to regional and/or national regulations.

6. EQUIPMENT

Equipment used in plant cultivation and processing should:

- 6.1 Be clean, regularly serviced and oiled to ensure good working order and mounted, where applicable, in an easily accessible way. Furthermore, machinery used in fertiliser and pesticide application must be regularly calibrated.
- 6.2 Those machine parts that are in direct contact with the harvested medicinal plant/herbal substances, must be cleaned after use to ensure that remaining residue does not result in subsequent cross-contamination.
- 6.3 The equipment should be made from appropriate materials so that cross-contamination of medicinal plants/herbal substances with chemicals and other non-desirable substances is prevented.

7. DOCUMENTATION

- 7.1 All processes and procedures that could affect the quality of the product must be documented.
- 7.2 Extraordinary circumstances during the growth period that may influence the chemical composition of the medicinal plant/herbal substance such as extreme weather conditions and pests, particularly in the harvest period must be documented.
- 7.3 For cultivated medicinal plants/herbal substances all processing steps have to be documented including the location of cultivation. Field records showing previous crops and plant protect products used should be maintained by all growers.
- 7.4 For cultivated medicinal plants/herbal substances, it is essential to document the type, quantity and the date of harvest as well as the chemicals and other substances used during production such as fertilizers, pesticides, herbicides and growth promoters.
- 7.5 The application of fumigation agents must be documented.
- 7.6 The geographic location of the collection area and the harvest period should be described as precise as possible.
- 7.7 Batches of medicinal plant materials should be unambiguously and unmistakably traceable to their sources. Therefore appropriate labelling and batch assignment should take place as early as possible. Collected and cultivated medicinal plant/herbal substance material should carry different batch numbers.
- 7.8 Batches from different geographical areas shall be mixed only if it can be guaranteed that the mixture itself will be homogenous. Such processes should be well documented.
- 7.9 All agreements (production guidelines, contracts etc.) between producer or collector and buyer should be in written form. It should be documented that cultivation, harvesting and production have been performed in accordance with these agreements. Minimum information included in the documentation should cover geographical location, country of origin and responsible producer.
- 7.10 The results of audits should be documented in an audit report (copies of all documents, audit reports, analysis reports) to be stored for a minimum of 10 years.

8. SEEDS AND PROPAGATION MATERIAL

- 8.1 Seeds should originate from plants that have been accurately identified in terms of genus, species, variety/cultivar/chemotype and origin and should be traceable. The same applies to vegetatively propagated medicinal plants. Seeds and/or vegetatively propagated medicinal plants used in organic production have to be certified as organic. The starting material should be as free as possible from pests and diseases in order to guarantee healthy plant growth. Where possible, species naturally resistant or tolerant to disease should preferably be used.
- 8.2 The presence of different species, varieties or different plant parts has to be controlled during the entire production process, and such adulteration should be avoided. The use of genetically modified medicinal plants or seeds must comply with regional and/or national regulation

9. CULTIVATION

Different Standing Operating Procedures may be acceptable depending on whether conventional or organic methods of cultivation are employed. However, care should be taken to avoid any environmental impact. The principles of good crop husbandry must be followed including appropriate rotation of crops.

9.1 Soil and fertilisation

- 9.1.1 Medicinal plants should not be grown in soil contaminated with sludge, heavy metals, residues, plant protection products or other chemicals etc. Any chemicals used in the growth or protection of the crop should be kept to a minimum.
- 9.1.2 Manure applied should be thoroughly composted and should be void of human faeces.
- 9.1.3 All other fertilising agents should be applied sparingly and in accordance with the needs of the particular species. Fertilisers should be applied in such a manner as to minimise leaching.

9.2 Irrigation

- 9.2.1 Irrigation should be controlled and carried out according to the needs of the medicinal plant.
- 9.2.2 Water used in irrigation should comply with regional/national quality standards.

9.3 Crop maintenance and plant protection.

- 9.3.1 Tillage should be adapted to plant growth and requirements.
- 9.3.2 Pesticide and herbicide applications should be avoided as far as possible. When necessary approved plant protection products should be applied at the minimum effective level in accordance with the recommendations from the manufacturer and authorities. The application should be carried out only by qualified staff using approved equipment. The minimum interval between such treatment and harvest time must be stipulated by the buyer or be consistent with recommendations from the manufacturer of the plant protection product. Regional and/or national regulations on maximum residue limits in the European Pharmacopoeia, European Directives, Codex Alimentarius etc should be complied with.

10. COLLECTION

- 10.1 Individuals should be designated to identify and verify collected medicinal plants/herbal substances and to supervise collectors. (see 4.7 and 4.8)
- 10.2 Collection must be carried out in compliance with existing regional and national and/or national species conservation legislation. Collection methods must not damage the growth environment ensuring optimum conditions for regeneration of the medicinal plant/herbal substance harvested.
- 10.3 Medicinal plants/herbal substances from species that are listed as endangered (CITES, Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora) must not be collected unless the relevant competent authority has given its authorisation. (see 4.10)
- 10.4 The recommendations in sections 3, 5, 6, 7, 11, 12, 13 and 14 have to be followed.

11. HARVEST

- 11.1 Medicinal plants/herbal substances should be harvested when they are at the best possible quality for the proposed use.
- 11.2 Damaged plants or plant parts need to be excluded or limited in accordance with a specific pharmacopoeial monograph, where relevant.
- 11.3 Medicinal plants/herbal substances should be harvested under the best possible conditions avoiding wet soil, dew, rain or exceptionally high air humidity. If harvesting occurs in wet conditions possible adverse effects on the medicinal plant/herbal substance due to increased moisture levels should be counteracted.
- 11.4 Cutting devices or harvesters must be adjusted such that contamination from soil particles is reduced to a minimum.
- 11.5 The harvested medicinal plant/herbal substance should not come into direct contact with the soil. It must be promptly collected and transported in dry, clean conditions.
- 11.6 During harvesting, care should be taken to ensure that no toxic weeds mix with harvested medicinal plants/herbal substances.
- 11.7 All containers used during harvesting must be clean and free of contamination from previous harvests. When containers are not in use, they must be kept in dry conditions free of pests and inaccessible to mice/rodents, livestock and domestic animals.
- 11.8 Mechanical damage and compacting of the harvested medicinal plant/herbal substance that would result in undesirable quality changes must be avoided. In this respect, attention must be paid to
 - overfilling of the sacks,
 - stacking up of sacks.
- 11.9 Freshly harvested medicinal plants/herbal substances must be delivered as quickly as possible to the processing facility in order to prevent thermal degradation.
- 11.10 The harvested crop must be protected from pests, mice/rodents, livestock and domestic animals. Any pest control measures taken should be documented.

12. PRIMARY PROCESSING

- 12.1 Primary processing includes washing, cutting before drying, fumigation, freezing, distillation, drying, etc. Where applicable, all of these processes must conform to regional and/or national regulations and should be carried out as soon after harvesting as possible.
- 12.2 On arrival at the processing facility the harvested medicinal plant/herbal substance has to be promptly unloaded and unpacked. Prior to processing the material should not be exposed directly to the sun, except in cases where there is a specific need, and must be protected from rainfall, insect infestation etc.
- 12.3 In the case of natural open air drying, the medicinal plant/herbal substance must be spread out in a thin layer. In order to secure adequate air circulation, the drying frames must be located at a sufficient distance from the ground. Drying directly on the ground or under direct exposure to the sunlight should be avoided unless specifically required. Attempts must be made to achieve uniform drying of the medicinal plant/herbal substance and thus avoid mould formation.
- 12.4 Except in the case of open air drying, the drying conditions such as temperature, duration, air circulation etc must be selected taking into consideration the medicinal plant part such as root, leaf or flower and the nature of its active constituent, such as essential oils. Individual conditions must be recorded in detail.
- 12.5 All materials must be inspected and where necessary sieved in order to eliminate substandard product and foreign bodies. Sieves must be maintained in a clean state and should be serviced regularly.
- 12.6 Clearly marked waste-bins should be available, emptied daily and cleaned.

13. PACKAGING

- 13.1 In order to protect the product and to reduce the risk of pest attacks, early packaging is advisable.
- 13.2 Following processing monitored by in-process controls, the product should be packaged in clean and dry, preferably new sacks, bags or cases. The label must be clear, permanently fixed and made from non-toxic material. Information must conform with regional and/or national labelling regulations.
- 13.3 Reusable packaging material should be well cleaned and properly dried prior to use. No contamination should occur through reusing of bags.
- 13.4 Packaging materials must be stored in a clean and dry place that is free of pests and inaccessible to livestock and domestic animals. It must be guaranteed that no contamination of the product occurs by the use of packaging materials, particularly in the case of fibre bags.

14 STORAGE AND DISTRIBUTION

- 14.1 Packaged dried medicinal plants/herbal substances, including essential oils, should be stored in a dry, well-aerated building, in which daily temperature fluctuations are limited and good aeration is ensured.

Fresh products should be stored between 1°C and 5°C while frozen products should be stored below -18°C (or below -20°C for long term storage).

- 14.2 In the case of bulk transport, it is important to secure dry conditions. Furthermore, in order to reduce the risk of mould formation or fermentation it is advisable to use aerated containers. As a substitute, the use of sufficiently aerated transport vehicles and other aerated facilities is recommended. Essential oil transport must conform with appropriate regulations. Regional and/or national regulations on transport have to be respected.
- 14.3 Fumigation against pest attack should be carried out only where necessary and must be carried out exclusively by licensed personnel. Only registered chemicals must be used. Any fumigation against pest attack should be reported in the documentation.
- 14.4 For fumigation of warehouses, only substances permitted by the regional and/or national regulations should be used.
- 14.5 When frozen storage or saturated steam is used for pest control, the humidity of the material must be controlled after treatment.

GLOSSARY

Herbal substances are mainly whole, fragmented or cut, plants, parts of plants, algae, fungi, lichen in an unprocessed state, usually in dried form but sometimes fresh. Certain exudates that have not been subjected to a specific treatment are also considered to be herbal substances. Herbal substances are precisely defined by the plant part used and the botanical name according to the binominal system (genus, species, variety and author).

Herbal preparations are obtained by subjecting herbal substances to treatments such as extraction, distillation, expression, fractionation, purification, concentration or fermentation. These include comminuted or powdered herbal substances, tinctures, extracts, essential oils, expressed juices and processed exudates.